

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Помалидомид Гриндекс 1 mg твърди капсули
Помалидомид Гриндекс 2 mg твърди капсули
Помалидомид Гриндекс 3 mg твърди капсули
Помалидомид Гриндекс 4 mg твърди капсули

Pomalidomide Grindeks 1 mg hard capsules
Pomalidomide Grindeks 2 mg hard capsules
Pomalidomide Grindeks 3 mg hard capsules
Pomalidomide Grindeks 4 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Помалидомид Гриндекс 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg помалидомид (*pomalidomide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 0,0130 mg Брилянтно черно PN и 0,0024 mg Азорубин - Кармоазин.

Помалидомид Гриндекс 2 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg помалидомид (*pomalidomide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 0,0275 mg Сънсет жълто FCF, 0,0164 mg Брилянтно черно PN и 0,0030 mg Азорубин - Кармоазин.

Помалидомид Гриндекс 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg помалидомид (*pomalidomide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 0,0208 mg Брилянтно черно PN и 0,0039 mg Азорубин - Кармоазин.

Помалидомид Гриндекс 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg помалидомид (*pomalidomide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 0,0259 mg Брилянтно черно PN и 0,0048 mg Азорубин - Кармоазин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Помалидомид Гриндекс 1 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 4 (приблизително 14 mm × 5 mm) със светлосиво тяло с надпис P1 с бяло мастило и с тъмносиньо непрозрачно капаче.

Помалидомид Гриндекс 2 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 3 (приблизително 16 mm × 6 mm) с оранжево непрозрачно тяло с надпис P2 с бяло мастило и с тъмносиньо непрозрачно капаче.

Помалидомид Гриндекс 3 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 2 (приблизително 18 mm × 6 mm) със светлосиньо тяло с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20240314/15/16/17
Разрешение № 68906-9 / 19-05-2025
BG/МА/МР
Одобрен е №



надпис P3 с бяло мастило и с тъмносиньо непрозрачно капаче.

Помалидомид Гриндекс 4 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула размер 1 (приблизително 19 mm × 7 mm) със синьо непрозрачно тяло с надпис P4 с бяло мастило и с тъмносиньо непрозрачно капаче.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Помалидомид Гриндекс, в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, е показан при лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предварителна схема на лечение, включваща леналидомид.

Помалидомид Гриндекс, в комбинация с дексаметазон, е показан при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне две предварителни схеми на лечение, включващи и леналидомид, и бортезомиб, и са показали прогресия на заболяването при последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано под наблюдението на лекари с опит в лечението на мултиплен миелом.

Прилагането продължава или се променя според клиничните и лабораторните резултати (вж. точка 4.4).

Дозировка

Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Препоръчителната начална доза Помалидомид Гриндекс е 4 mg, приемана перорално веднъж дневно в Дни 1 до 14 от повтарящи се 21-дневни цикли.

Помалидомид се прилага в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, както е показано в Таблица 1.

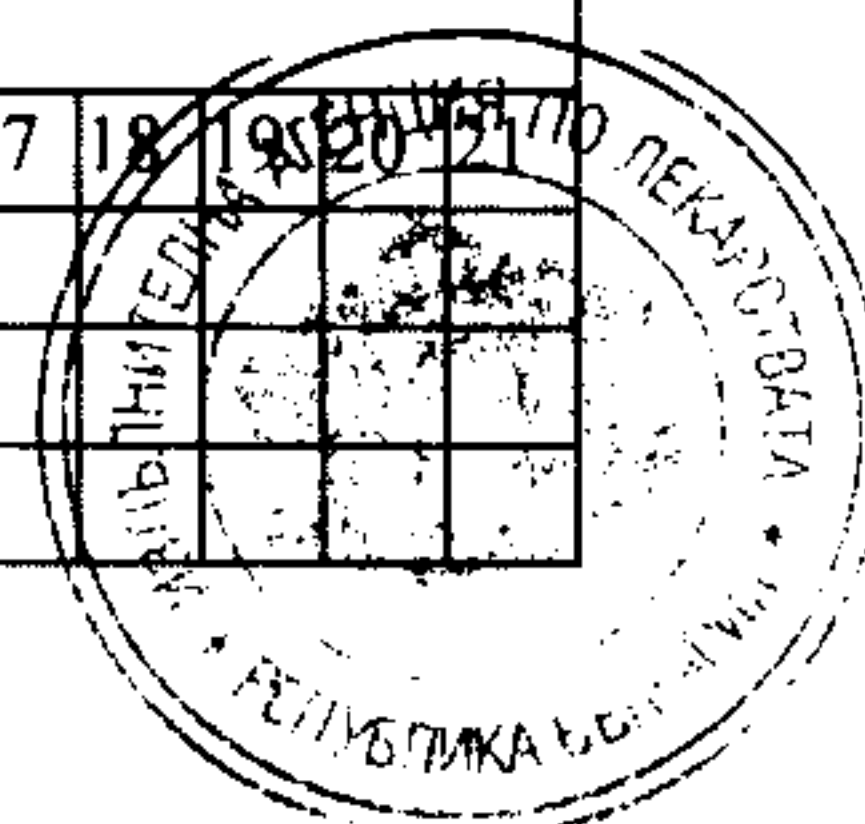
Препоръчителната начална доза бортезомиб е 1,3 mg/m² интравенозно или подкожно веднъж дневно в дните, посочени в Таблица 1. Препоръчителната доза дексаметазон е 20 mg, приемана перорално веднъж дневно в дните, посочени в Таблица 1.

Лечението с помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до възникване на неприемлива токсичност.

Таблица 1. Препоръчителна схема на прилагане за помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Цикъл 1-8	Ден (от 21-дневен цикъл)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Помалидомид (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Бортезомиб (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Дексаметазон (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

След цикъл 9	Ден (от 21-дневен цикъл)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Помалидомид (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Бортезомиб (1,3 mg/m ²)	•							•													
Дексаметазон (20 mg) *	•	•						•	•												



* За пациенти > 75-годишна възраст вижте „Специални популации“.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на помалидомид

За да се започне нов цикъл помалидомид, броят на неутрофилите трябва да бъде $\geq 1 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$.

Указания за прекъсване на приема или намаляване на дозата при нежелани лекарствени реакции, свързани с помалидомид, са дадени в Таблица 2, а дозовите нива са определени Таблица 3 по-долу:

Таблица 2. Указания за промяна на дозата помалидомид^x

Токсичност	Промяна на дозата
Неутропения* АБН** < $0,5 \times 10^9/l$ или фебрилна неутропения (температура $\geq 38,5^\circ C$ и АБН < $1 \times 10^9/l$)	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседмично.
Обратно покачване на АБН до $\geq 1 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
За всеки следващ спад до < $0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид.
Обратно покачване на АБН до $\geq 1 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Тромбоцитопения Брой тромбоцити < $25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. Изследвайте ПКК*** ежеседмично.
Обратно покачване на броя тромбоцити до $\geq 50 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
За всеки следващ спад до < $25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с помалидомид.
Обратно покачване на броя тромбоцити до $\geq 50 \times 10^9/l$	Продължете лечението с помалидомид при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Обрив Обрив = степен 2-3	Обмислете прекъсване на приема или прекратяване на лечението с помалидомид.
Обрив = степен 4 или образуване на мехури (включително ангиоедем, анафилактична реакция, ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнение за синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS))	Спрете окончателно лечението (вж. точка 4.4).
Други Други $\geq$ степен 3 свързани с помалидомид нежелани събития	Прекъснете лечението с помалидомид за останалата част от цикъла. При следващия цикъл продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза (нежеланото събитие трябва да е отшумяло или да се е подобрило до $\leq$ степен 2, преди да подновите прилагането).

^x Указанията за промяна на дозата в тази таблица са приложими за помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон и за помалидомид в комбинация с дексаметазон.

* В случай на неутропения лекарят трябва да обмисли използването на растежни фактори. **АБН – Абсолютен брой



неутрофили; ***ПКК – Пълна кръвна картина.

Таблица 3. Намаляване на дозата помалидомид^x

Дозово ниво	Перорална доза помалидомид
Начална доза	4 mg
Дозово ниво -1	3 mg
Дозово ниво -2	2 mg
Дозово ниво -3	1 mg

^x Намаляването на дозата в тази таблица е приложимо за помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон и за помалидомид в комбинация с дексаметазон.

Ако нежелани лекарствени реакции възникват след намаляване на дозата до 1 mg, лечението трябва да бъде спряно.

Мощни инхибитори на CYP1A2

Ако мощни инхибитори на CYP1A2 (например ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, дозата помалидомид трябва да бъде намалена с 50% (вж. точки 4.5 и 5.2).

Промяна на дозата или прекъсване на приема на бортезомиб

За указания относно прекъсване на приема или намаляване на дозата при нежелани лекарствени реакции, свързани с бортезомиб, лекарите трябва да се консултират с Кратката характеристика на продукта (КХП) за бортезомиб.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на дексаметазон

Указания за прекъсване на приема или намаляване на дозата при нежелани реакции, свързани с дексаметазон с ниски дози, са дадени в Таблицы 4 и 5 по-долу. Прекъсването или подновяването на приема обаче са по решение лекаря в съответствие с кратката характеристика на продукта (КХП).

Таблица 4. Указания за промяна на дозата дексаметазон

Токсичност	Промяна на дозата
Диспепсия = степен 1-2	Поддържайте дозата и лекувайте с хистаминови (H2) блокери или еквивалент. Намалете с едно дозово ниво, ако симптомите персистират.
Диспепсия ≥ степен 3	Прекъснете дозата, докато симптомите бъдат овладени. Добавете H2 блокер или еквивалент и продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Оток ≥ степен 3	Използвайте диуретици при необходимост и намалете дозата с едно дозово ниво.
Обърканост или промени в настроението ≥ степен 2	Прекъснете приема, докато симптомите отшумят. Продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Мускулна слабост ≥ степен 2	Прекъснете дозата до мускулна слабост степен 1. Продължете при едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.
Хипергликемия ≥ степен 3	Намалете дозата с едно дозово ниво. Лекувайте с инсулин или перорални антихипергликемични средства според случая.

Остър панкреатит	Изключете дексаметазон от лечебната схема.
Други свързани с дексаметазон нежелани реакции $\geq$ степен 3	Прекратете прилагането на дексаметазон, докато нежеланата реакция отшуми до $\geq$ степен 2. Продължете с едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.

Ако възстановяването от токсичните реакции продължи повече от 14 дни, тогава дозата дексаметазон ще бъде продължена с едно дозово ниво по-ниско от предишната доза.

Таблица 5. Намаляване на дозата дексаметазон

Дозово ниво	≤ 75 -годишна възраст Доза (Цикъл 1-8: Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 от 21-дневен цикъл; Цикъл ≥ 9 : Дни 1, 2, 8, 9 от 21-дневен цикъл)	> 75 -годишна възраст Доза (Цикъл 1-8: Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 от 21-дневен цикъл; Цикъл ≥ 9 : Дни 1, 2, 8, 9 от 21-дневен цикъл)
Начална доза	20 mg	10 mg
Дозово ниво -1	12 mg	6 mg
Дозово ниво -2	8 mg	4 mg

Дексаметазон трябва да бъде спрял, когато пациентът не е в състояние да понесе 8 mg, ако е ≤ 75 -годишна възраст, или 4 mg, ако е > 75 -годишна възраст.

В случай на окончателно спиране на някой от компонентите на схемата на лечение продължаването на останалите лекарствени продукти е по решение на лекаря.

Помалидомид в комбинация с дексаметазон

Препоръчителната начална доза Помалидомид Гриндекс е 4 mg, приемана перорално веднъж дневно в Дни 1 до 21 от всеки 28-дневен цикъл.

Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg, приемана перорално веднъж дневно в Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл.

Лечението с помалидомид в комбинация с дексаметазон трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до възникване на неприемлива токсичност.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на помалидомид

Указания за прекъсване на приема или намаляване на дозата помалидомид във връзка с нежелани реакции са дадени в Таблицы 2 и 3.

Промяна на дозата или прекъсване на приема на дексаметазон

Указания за промяна на дозата при нежелани лекарствени реакции, свързани с дексаметазон, са дадени в Таблица 4. Указания за намаляване на дозата при нежелани реакции, свързани с дексаметазон, са дадени в Таблица 6 по-долу. Прекъсването/подновяването на приема обаче са по решение лекаря в съответствие с актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП).

Таблица 6. Намаляване на дозата дексаметазон

Дозово ниво	≤ 75 -годишна възраст Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл	> 75 -годишна възраст Дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл
Начална доза	40 mg	20 mg
Дозово ниво -1	20 mg	12 mg
Дозово ниво -2	10 mg	8 mg



Дексаметазон трябва да бъде спрян, когато пациентът не е в състояние да понесе 10 mg, ако е ≤ 75 -годишна възраст, или 8 mg, ако е > 75 -годишна възраст.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата помалидомид.

Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

За пациенти > 75 -годишна възраст началната доза дексаметазон е:

- За Цикли 1 до 8: 10 mg веднъж дневно в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от всеки 21-дневен цикъл.
- За Цикъл 9 и следващи: 10 mg веднъж дневно в Дни 1, 2, 8 и 9 от всеки 21-дневен цикъл.

Помалидомид в комбинация с дексаметазон

За пациенти > 75 -годишна възраст началната доза дексаметазон е:

- 20 mg веднъж дневно в дни 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-ри от всеки 28-дневен цикъл.

Чернодробно увреждане

Пациенти с общ серумен билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$ (горна граница на нормата) са изключени от клиничните проучвания. Чернодробното увреждане повлиява умерено фармакокинетиката на помалидомид (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на началната доза помалидомид при пациенти с чернодробно увреждане, определено по критериите на Child-Pugh. Независимо от това пациентите с чернодробно увреждане трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции и ако е необходимо, да се приложи намаляване на дозата или спиране на помалидомид.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата помалидомид за пациентите с бъбречно увреждане. В дните за хемодиализа пациентите трябва да приемат своята доза помалидомид след хемодиализата.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на помалидомид при деца на възраст 0 до 17 години за показанието мултиплен миелом.

Извън разрешените показания помалидомид е проучен при деца на възраст от 4 до 18 години с рецидивиращи или прогресиращи мозъчни тумори, но резултатите от проучванията не позволяват да се заключи, че ползите от такава употреба превъзхождат рисковете. Налични към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

Перорално приложение

Помалидомид Гриндекс твърди капсули трябва да се приема перорално по едно и също време всеки ден. Капсулите не трябва да се отварят, чупят или дъвчат (вж. точка 6.6). Капсулите трябва да се гълтат цели, за предпочитане с вода, със или без храна. Ако някой ден пациентът забрави да приеме доза помалидомид, той трябва да приеме обичайната предписана доза по схемата на следващия ден. Пациентите не трябва да променят дозата, за да компенсират пропуснатата в предишните дни доза.

Препоръчва се да се натисне само единият край на капсулата, за да се извади от блистера, като така се намалява рискът от деформирането или счупването ѝ.

4.3 Противопоказания

- Бременност.
- Жени с детероден потенциал, освен ако са спазени всички условия на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).



- Пациенти мъже, които не са в състояние да следват или да спазват изискваните мерки за контрацепция (вж. точка 4.4).
- Свърхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тератогенност

Помалидомид не трябва да се приема по време на бременност, тъй като се очаква тератогенен ефект. Помалидомид е структурно сроден с талидомид. Талидомид е известно тератогенно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Установено е, че помалидомид е тератогенен и при плъхове, и при зайци, когато се прилага в периода на основната органогенеза (вж. точка 5.3).

Условията на Програмата за предпазване от бременност трябва да са изпълнени за всички пациенти, освен ако има сигурно доказателство, че пациентката няма детероден потенциал.

Критерии за жени без детероден потенциал

Приема се, че дадена пациентка или партньорка на пациент от мъжки пол е без детероден потенциал, ако отговаря на поне един от следните критерии:

- Възраст ≥ 50 години и естествена аменорея от ≥ 1 година (аменорея след антитуморна терапия или по време на кърмене не изключва детероден потенциал).
- Преждевременна овариална недостатъчност, потвърдена от специалист гинеколог.
- Предшестваща двустранна салпинго-оофоректомия или хистеректомия.
- ХУ генотип, синдром на Търнър, агенезия на матката.

Съвети

Помалидомид е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако са изпълнени всички от следните условия:

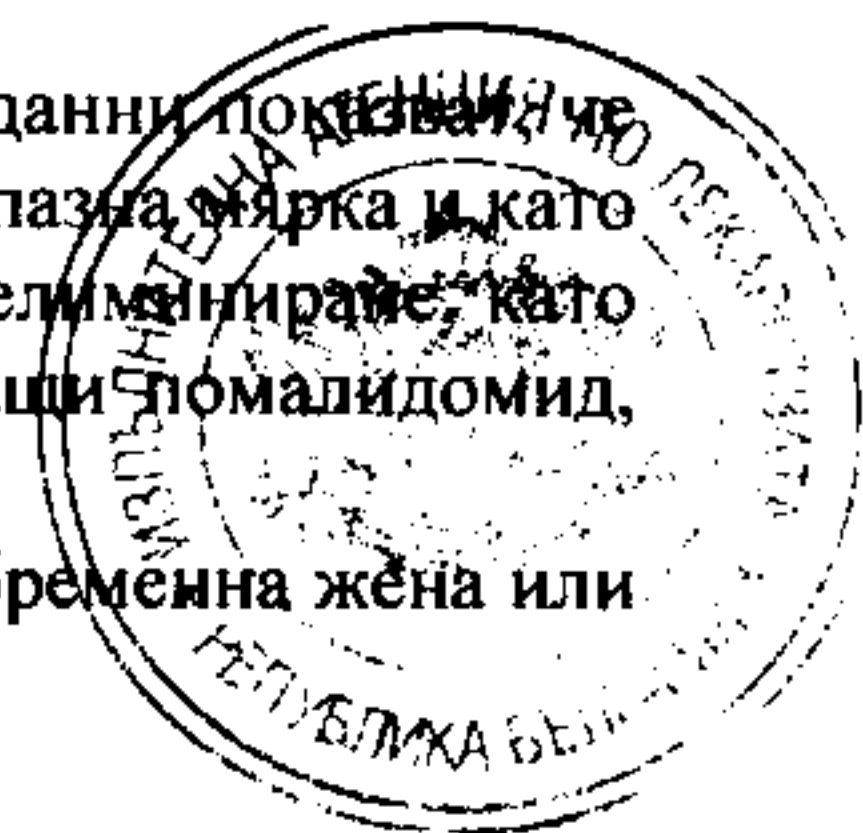
- Тя разбира очаквания тератогенен риск за нероденото дете.
- Тя разбира необходимостта от ефективна контрацепция, без прекъсване, поне 4 седмици преди началото на лечението, през цялото времетраене на лечението и поне 4 седмици след неговия край.
- Жена с детероден потенциал трябва да следва всички съвети за ефективна контрацепция, дори да е с аменорея.
- Тя трябва да е в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки.
- Тя е информирана и разбира потенциалните последствия от бременността и необходимостта от незабавна медицинска консултация, ако има риск от забременяване.
- Тя разбира нуждата да започне лечението възможно най-скоро след отпускането на помалидомид след отрицателен тест за бременност.
- Тя разбира необходимостта и приема да се подлага на тестове за бременност поне на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация.
- Тя потвърждава, че разбира рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с използването на помалидомид.

Предписващият лекар трябва да осигури при жените с детероден потенциал, че:

- пациентката се придържа към условията на Програмата за предпазване от бременност, включващи и потвърждение, че тя проявява адекватно ниво на разбиране;
- пациентката е потвърдила гореспоменатите условия.

При пациенти от мъжки пол, приемащи помалидомид, фармакокинетичните данни показват, че помалидомид се съдържа в човешката сперма по време на лечение. Като предпазна мярка и като се имат предвид специалните популации с потенциално удължено време на елиминиране, като например чернодробно увреждане, всички пациенти от мъжки пол, приемащи помалидомид, трябва да отговарят на следните условия:

- Пациентът разбира очаквания тератогенен риск при полов контакт с бременна жена или



жена с детероден потенциал.

- Той разбира необходимостта от използване на презерватив при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, която не прилага ефективна контрацепция, през цялото времетраене на лечението, по време на прекъсване на приема и в продължение на 7 дни след временно прекъсване на приема и/или спиране на лечението. Това включва мъже, на които е извършена вазектомия, които трябва да използват презерватив при сексуален контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, тъй като семенната течност може все пак да съдържа помалидомид и в отсъствието на сперматозоиди.
- Той разбира, че ако партньорката му забременее, докато той приема помалидомид или 7 дни след като е спрял да приема помалидомид, той трябва незабавно да уведоми своя лекуващ лекар и че се препоръчва партньорката да бъде насочена за оценка и съвет към лекар, специализиран или с опит в тератологията.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват поне един ефективен контрацептивен метод поне 4 седмици преди терапията, по време на терапията и поне 4 седмици след терапията с помалидомид, и дори при временно прекъсване, освен ако пациентката възприеме пълно и продължително въздържание, потвърждавано ежесечно. Ако пациентката не е използвала ефективна контрацепция, тя трябва да бъде насочена към медицински специалист със съответната подготовка за консултация за контрацепция, за да се започне провеждането на такава.

Може да се обмислят следните примери за подходящи контрацептивни методи:

- Имплантат.
- Вътрематочна система, освобождаваща левоноргестрел.
- Депо форма на медроксипрогестерон ацетат.
- Тубарна стерилизация.
- Полови контакти само с партньор, при който е извършена вазектомия; вазектомията трябва да е потвърдена с два отрицателни анализа на сперма.
- Инхибиращи овулацията хапчета само с прогестерон (т.е. дезогестрел).

Не се препоръчват комбинирани перорални контрацептивни средства при пациентки с мултиплен миелом, приемащи помалидомид и дексаметазон, поради повишения риск от венозна тромбоемболия (вж. също точка 4.5). Ако пациентката приема комбинирани перорални контрацептиви, тя трябва да премине на един от ефективните методи, изброени по-горе. Рискът от венозна тромбоемболия продължава 4-6 седмици след прекратяване на комбинираната перорална контрацепция. Ефикасността на контрацептивните стероиди може да е намалена при едновременно лечение с дексаметазон (вж. точка 4.5).

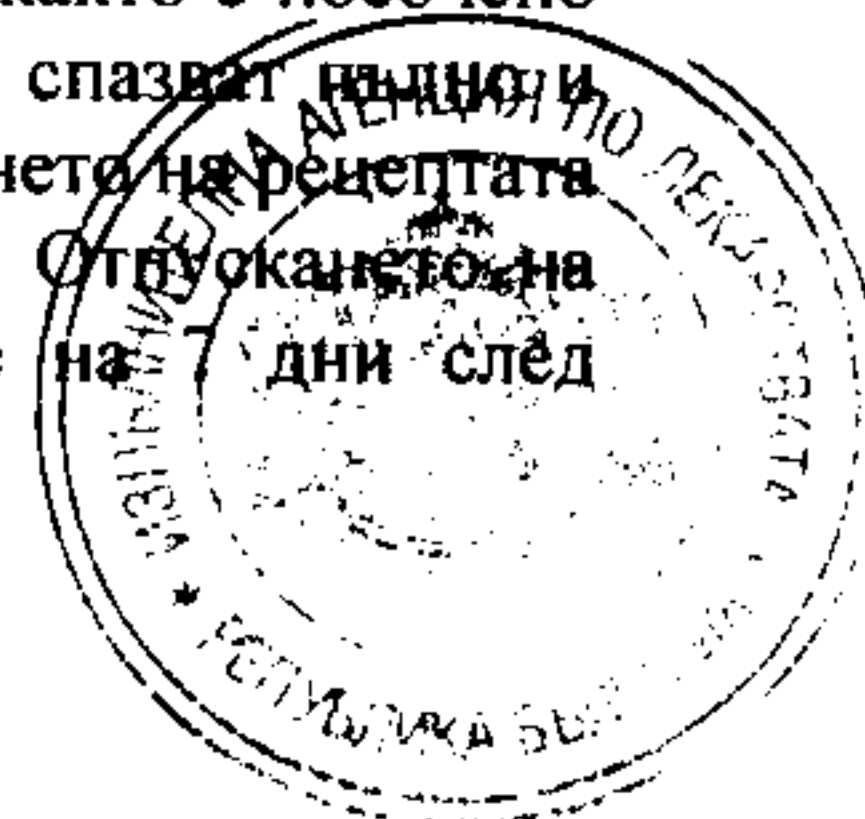
Имплантатите и вътрематочните системи, освобождаващи левоноргестрел, се свързват с повишен риск от инфекция при поставянето им и нередовно вагинално кървене. Трябва да се обмисли антибиотична профилактика, особено при пациентки с неутропения.

Не се препоръчва поставяне на вътрематочни системи, освобождаващи мед, поради потенциалния риск от инфекция при поставянето им и загуба на менструална кръв, които може да изложат на риск пациентки с тежка неутропения или тежка тромбоцитопения.

Тестове за бременност

При жените с детероден потенциал, съгласно местната практика, под лекарски контрол трябва да се провеждат тестове за бременност с минимална чувствителност 25 mIU/ml, както е посочено по-долу. Това изискване се отнася и за жените с детероден потенциал, които спазват пълно и продължително въздържание. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт се осъществяват в един и същ ден. Отпускането на помалидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването.

Преди започване на лечение



Тест за бременност под лекарски контрол трябва да се проведе при консултацията, когато се предписва помалидомид, или през 3-те дни преди посещението при предписващия лекар, ако пациентката е прилагала ефективна контрацепция поне в последните 4 седмици. Целта на теста е да потвърди, че пациентката не е бременна към момента на започване на лечението с помалидомид.

Проследяване и край на лечението

Тест за бременност под лекарски контрол трябва да се провежда поне на всеки 4 седмици, включително поне 4 седмици след края на лечението, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация. Тези тестове за бременност трябва да се провеждат в деня на предписване на лекарството или през 3-те дни преди посещението при предписващия лекар.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани при никакви обстоятелства да не дават лекарствения продукт на други лица и да връщат неизползваните в края на лечението капсули на своя фармацевт.

Пациентите не трябва да даряват кръв, семенна течност или сперма по време на лечението (вкл. и по време на прекъсване на приема) и в продължение на поне 7 дни след прекратяване на лечението с помалидомид.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулите. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулите (вж. точка 6.6).

Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане

С цел да се помогне на пациентите да избегнат експозиция на фетуса на помалидомид, притежателят на разрешението за употреба ще предостави на медицинските специалисти обучителен материал, подсилващ предупрежденията за очакваната тератогенност на помалидомид, даващ съвет за прилагане на контрацепция преди началото на лечението и насоки за необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Предписващият лекар трябва да информира пациента за очаквания тератогенен риск и за строгите предпазни мерки срещу забременяване, както са определени в Програмата за предпазване от бременност, и да даде на пациентите съответната обучителна брошура за пациента, карта на пациента и/или еквивалентно средство, съгласно одобрената за страната система. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт трябва да стават в един и същ ден. Отпускането на помалидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването и след отрицателен резултат на тест за бременност под лекарски контрол. Рецептите за жени с детероден потенциал могат да бъдат с максимална продължителност на лечението 4 седмици в съответствие със схемите на прилагане за одобрените показания (вж. точка 4.2), а рецептите за всички други пациенти могат да бъдат с максимална продължителност на лечението 12 седмици.

Хематологични събития

Неутропения е най-често съобщаваната хематологична нежелана лекарствена реакция от 3-та или 4-та степен при пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом, следвана от анемия и тромбоцитопения. Пациентите трябва да се наблюдават за хематологични нежелани лекарствени реакции, особено за неутропения. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за фебрилни епизоди незабавно. Лекарите трябва да наблюдават пациентите за признаци на кървене, включително епистаксис, особено при употреба на съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават риска от кървене (вж. точка 4.8). Пълната кръвна картина трябва да се следи на изходно ниво, ежеседмично през първите 8 седмици и ежемесечно след това. Възможно е да се наложи промяна на дозата (вж. точка 4.2). При някои пациенти може да се наложи поддържащо лечение с кръвни продукти и/или растежни фактори.

Тромбоемболични събития

Пациенти, получаващи помалидомид или в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, или в комбинация с дексаметазон, са получили венозни тромбоемболични събития (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) и артериални тромботични събития (инфаркт на миокарда и цереброваскуларен инцидент) (вж. точка 4.8). Пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболия – включително предшестваща тромбоза – трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Трябва да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички изменяеми рискови фактори (например, пушене, хипертония и хиперлипидемия). Препоръчително е пациентите и лекарите да наблюдават за признаци и симптоми на тромбоемболия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят медицинска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, поява на отоци по ръцете или краката. Препоръчва се антикоагулантна терапия (освен ако е противопоказано) (като ацетилсалицилова киселина, варфарин, хепарин или клопидогрел), особено при пациенти с допълнителни тромботични рискови фактори. Решение за започване на профилактика трябва да се вземе след внимателна оценка на наличните рискови фактори на отделния пациент. В клинични проучвания пациенти са получавали профилактично ацетилсалицилова киселина или алтернативна антитромботична терапия. Употребата на еритропоетични средства води до риск от тромботични събития, вкл. тромбоемболия. Затова еритропоетичните средства, а така също и други средства, които могат да увеличат риска от тромбоемболични събития, трябва да се прилагат с повишено внимание.

Нарушения на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм. Преди началото на лечението се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите заболявания, влияещи върху функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се проследяване на функцията на щитовидната жлеза на изходно ниво и в хода на лечението.

Периферна невропатия

Пациенти с налична периферна невропатия $\geq$ 2-ра степен са изключени от клиничните проучвания с помалидомид. Трябва да се подхожда с нужната предпазливост, когато се обмисля лечението на такива пациенти с помалидомид.

Значима сърдечна дисфункция

Пациенти със значима сърдечна дисфункция (застойна сърдечна недостатъчност [NY Heart Association клас III или IV]; инфаркт на миокарда в рамките на 12 месеца след започване на проучването; нестабилна или незадоволително контролирана стенокардия) са изключени от клиничните проучвания с помалидомид. Съобщава се за събития, свързани със сърцето, включително застойна сърдечна недостатъчност, белодробен оток и предсърдно мъждене (вж. точка 4.8), главно при пациенти със съществуващо сърдечно заболяване или рискови фактори по отношение на сърцето. Трябва да се подхожда с нужната предпазливост, когато се обмисля лечението на такива пациенти с помалидомид, включително периодично наблюдение за признаци или симптоми на събития, свързани със сърцето.

Тумор-лизис синдром

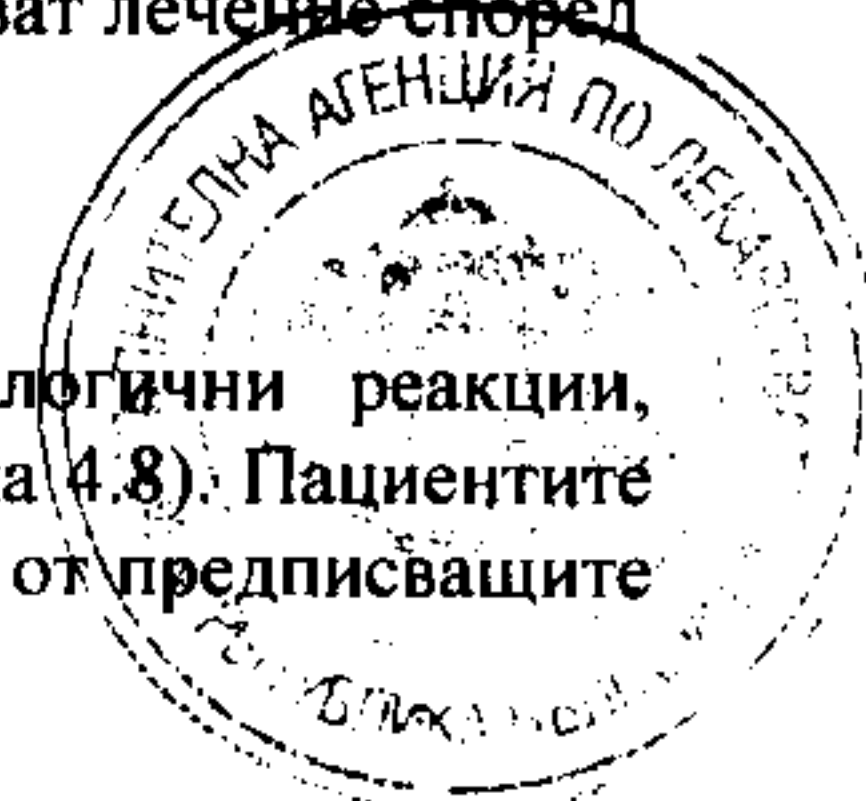
Пациентите с най-голям риск за развитие на тумор-лизис синдром са тези с високо туморно натоварване преди започване на лечението. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

Втори първични злокачествени заболявания

При пациенти, получаващи помалидомид, се съобщават втори първични злокачествени заболявания като немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8). Лекарите трябва внимателно да оценяват пациентите за наличието на втори първични злокачествени заболявания преди и по време на лечението, като използват стандартен скрининг за рак, и да назначават лечение според показанието.

Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщава се за ангиоедем, анафилактична реакция и тежки дерматологични реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употребата на помалидомид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат консултирани за признаците и симптомите на тези реакции от предписващите



лекари, и трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно лекарска помощ, ако развият тези симптоми. Помалидомид трябва да се преустанови при ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнения за SJS, TEN или DRESS и не трябва да се подновява след прекратяването му поради тези реакции. Пациенти с анамнеза за сериозни алергични реакции, свързани с лечение с талидомид или леналидомид, са изключени от клиничните проучвания. Такива пациенти може да са с по-висок риск от реакции на свръхчувствителност и не трябва да получават помалидомид. При кожен обрив от степен 2-3 трябва да се обмисли прекъсване на приема или прекратяване на лечението с помалидомид. Помалидомид трябва да се прекрати за постоянно при ангиоедем и анафилактична реакция.

Замаяност и обърканост

При използване на помалидомид се съобщава за замаяност и състояние на обърканост. Пациентите трябва да избягват ситуации, при които замаяността или объркаността могат да бъдат проблем, и да не приемат други лекарствени продукти, които могат да причинят замаяност или обърканост, без първо да потърсят медицински съвет.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

ИББ и свързани събития, включително случаи на пневмонит, се наблюдават при помалидомид. Трябва да се извърши внимателна оценка на пациентите с остър пристъп или необяснимо влошаване на белодробните симптоми, за да се изключи ИББ. Помалидомид трябва да се прекъсне, докато се изследват тези симптоми, и ако ИББ бъде потвърдена, трябва да се започне подходящо лечение. Помалидомид трябва да се поднови само след цялостна оценка на ползите и рисковете.

Чернодробни нарушения

При пациенти, лекувани с помалидомид, се забелязват значително повишени нива на аланин аминотрансфераза и билирубин (вж. точка 4.8). Има и случаи на хепатит, които водят до прекратяване на помалидомид. Препоръчва се редовно проследяване на чернодробната функция през първите 6 месеца от лечението с помалидомид и след това както е клинично показано.

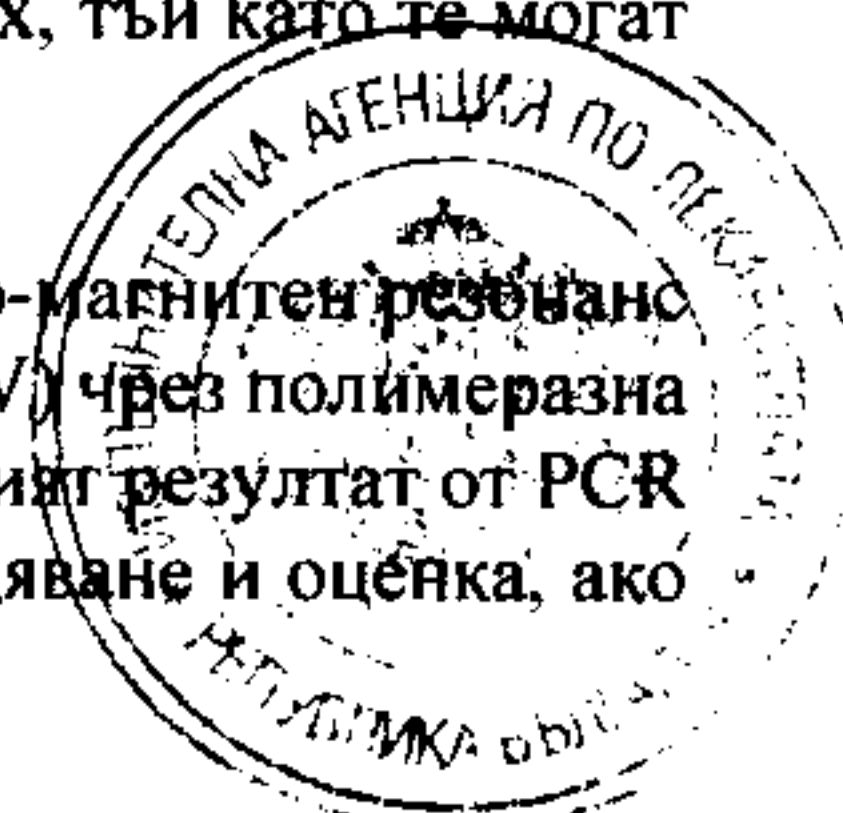
Инфекции

Рядко се съобщава за реактивиране на хепатит В при пациенти, получаващи помалидомид в комбинация с дексаметазон, които преди това са били инфектирани с вируса на хепатит В (HBV). Някои от тези случаи прогресират до остра чернодробна недостатъчност, водеща до прекратяването на помалидомид. Вирусният статус по отношение на хепатит В трябва да бъде установен преди започване на лечение с помалидомид. За пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В. Трябва да се подхожда предпазливо, когато помалидомид в комбинация с дексаметазон се прилага при пациенти, които преди това са били инфектирани с HBV, включително пациенти, които са anti-HBc позитивни, но HBsAg негативни. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно през цялото времетраене на терапията за признаци и симптоми на активна HBV инфекция.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, включително с летален изход при употребата на помалидомид. За ПМЛ се съобщава няколко месеца до няколко години след лечението с помалидомид. Съобщените случаи са обикновено при пациенти, които приемат съпътстващо дексаметазон, или са били на предшестваща друга имunosупресивна химиотерапия. Лекарите трябва да проследяват пациентите редовно и да включат ПМЛ в диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични симптоми, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Също така пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират за лечението партньора си или лицата, които се грижат за тях, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не забелязва.

Оценката за ПМЛ трябва да се основава на неврологично изследване, ядрено-магнитен резонанс на мозъка и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JC вируса (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (PCR) или мозъчна биопсия с тестване за JCV. Отрицателният резултат от PCR за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако



не може да бъде поставена алтернативна диагноза.

Ако има съмнения за ПМЛ, по-нататъшното прилагане следва да се преустанови, докато не се изключи ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, помалидомид трябва да се преустанови окончателно.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Съдържание на Брилянтно черно PN, Сънсет жълто FCF и Азорубин -Кармоазин.

Този лекарствен продукт съдържа оцветителите Брилянтно черно PN, Сънсет жълто FCF (само 2 mg твърда капсула) и Азорубин -Кармоазин, които могат да предизвикат алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на помалидомид върху други лекарствени продукти

Не се очаква помалидомид да предизвика клинично значими фармакокинетични взаимодействия поради инхибиране или индукция на P450 изоензим или инхибиране на транспортерите, когато се прилага едновременно със субстрати на тези ензими или транспортери. Потенциалът за подобни взаимодействия, включително потенциалното влияние на помалидомид върху фармакокинетиката на комбинирани перорални контрацептиви, не е клинично доказан (вж. точка 4.4 Тератогенност).

Ефект на други лекарствени продукти върху помалидомид

Помалидомид се метаболизира частично чрез CYP1A2 и CYP3A4/5. Той е също и субстрат на Р-гликопротеина. Едновременното приложение на помалидомид с мощния инхибитор на CYP3A4/5 и Р-gp кетоназол или с мощния индуктор на CYP3A4/5 карбамазепин няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид. Едновременното приложение на мощния инхибитор на CYP1A2 флувоксамин с помалидомид в присъствието на кетоназол, увеличава средната експозиция на помалидомид до 107% с 90% доверителен интервал [91% до 124%] в сравнение с помалидомид плюс кетоназол. При второ проучване за оценка на приноса само на инхибитор на CYP1A2 за промените в метаболизма, едновременното приложение само на флувоксамин с помалидомид увеличава средната експозиция на помалидомид до 125% с 90% доверителен интервал [98% до 157%] в сравнение само с помалидомид. Ако мощни инхибитори на CYP1A2 (например ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, намалете дозата помалидомид с 50%.

Дексаметазон

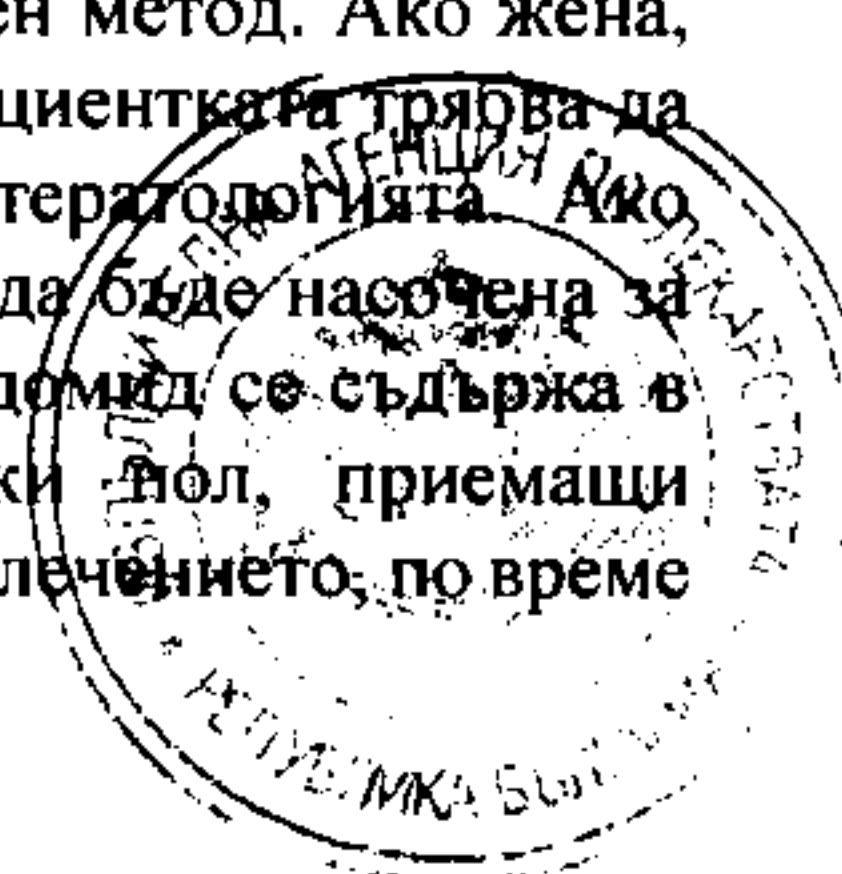
Едновременното многократно приложение на дози от максимум 4 mg помалидомид с 20 mg до 40 mg дексаметазон (слаб до умерен индуктор на няколко CYP ензима, включително CYP3A) на пациенти с мултиплен миелом няма ефект върху фармакокинетиката на помалидомид в сравнение с помалидомид, прилаган самостоятелно.

Ефектът на дексаметазон върху варфарин не е известен. Препоръчва се внимателно следене на концентрацията на варфарин по време на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал /контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективен контрацептивен метод. Ако жена, лекувана с помалидомид, забременее, лечението трябва да бъде спряно и пациентката трябва да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията. Ако партньорка на мъж, лекуван с помалидомид, забременее, се препоръчва тя да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията. Помалидомид се съдържа в човешката сперма. Като предпазна мярка, всички пациенти от мъжки пол, приемащи помалидомид, трябва да използват презервативи през цялото времетраене на лечението, по време



на прекъсване на приема и в продължение на 7 дни след прекратяване на лечението, ако партньорката им е бременна или с детероден потенциал и не провежда контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бременност

При хора се очаква тератогенен ефект на помалидомид. Помалидомид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени всички условия за предпазване от бременност (вж. точка 4.3 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали помалидомид се екскретира в кърмата. Помалидомид се открива в кърмата на плъхове в период на лактация след приложение на майката. Поради потенциала за нежелани лекарствени реакции на помалидомид при кърмачета, трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се спре лекарствения продукт, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Установено е, че помалидомид има отрицателно въздействие върху фертилитета и е тератогенен при животни. Помалидомид преминава през плацентата и се открива в кръвта на плода след приложение при бременни зайци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Помалидомид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за умора, понижено ниво на съзнание, обърканост и замаяност при употреба на помалидомид. Ако са засегнати, пациентите трябва да бъдат инструктирани да не шофират, да не използват машини и да не изпълняват опасни задачи, докато се лекуват с помалидомид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

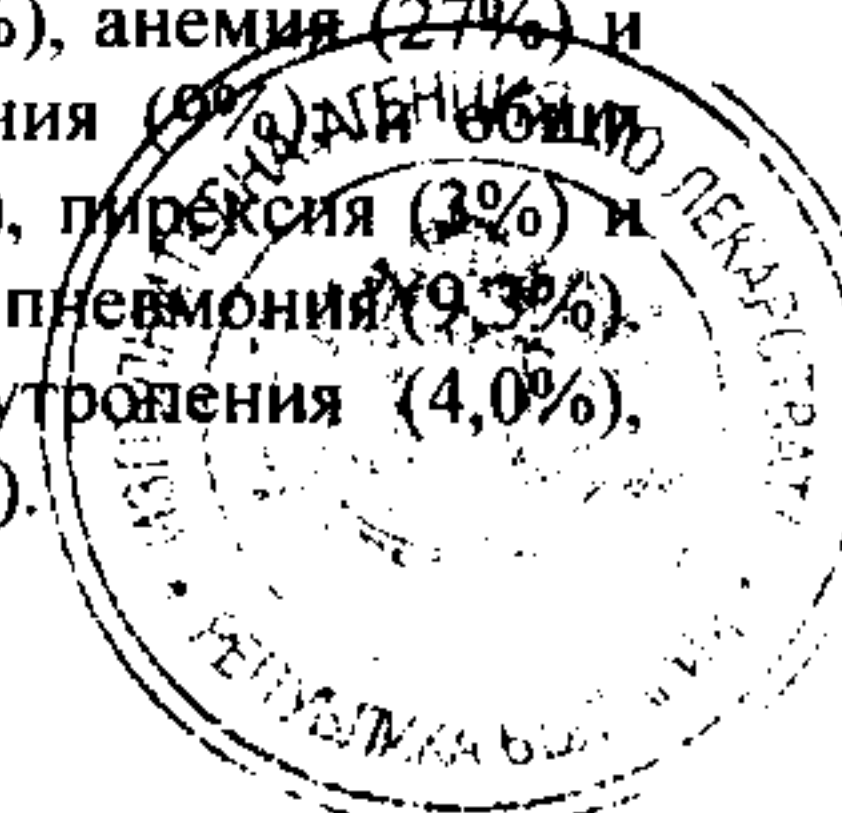
Резюме на профила на безопасност

- *Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон*

Най-често съобщаваните нарушения на кръвта и лимфната система са неутропения (54,0%), тромбоцитопения (39,9%) и анемия (32,0%). Други най-често съобщавани нежелани реакции включват периферна сензорна невропатия (48,2%), умора (38,8%), диария (38,1%), запек (38,1%) и периферен оток (36,3%). Най-често съобщаваните нежелани реакции от 3-та или 4-та степен са нарушения на кръвта и лимфната система, включително неутропения (47,1%), тромбоцитопения (28,1%) и анемия (15,1%). Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е пневмония (12,2%). Други съобщавани сериозни нежелани реакции включват пирексия (4,3%), инфекция на долните дихателни пътища (3,6%), грип (3,6%), белодробна емболия (3,2%), предсърдно мъждене (3,2%) и остро бъбречно увреждане (2,9%).

- *Помалидомид в комбинация с дексаметазон*

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клиничните проучвания са нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия (45,7%), неутропения (45,3%) и тромбоцитопения (27%); общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включително умора (28,3%), пирексия (21%) и периферен оток (13%); и инфекции и инфестации, включително пневмония (10,7%). За периферна невропатия като нежелана реакция се съобщава при 12,3% от пациентите, а венозни емболични или тромботични събития (VTE) като нежелани реакции се съобщават при 3,3% от пациентите. Най-често съобщаваните нежелани реакции от 3-та или 4-та степен са нарушения на кръвта и лимфната система, включително неутропения (41,7%), анемия (27%) и тромбоцитопения (20,7%); инфекции и инфестации, включително пневмония (9,3%) и общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включително умора (4,7%), пирексия (3%) и периферен оток (1,3%). Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е пневмония (9,3%). Други съобщавани сериозни нежелани реакции включват фебрилна неутропения (4,0%), неутропения (2,0%), тромбоцитопения (1,7%) и VTE нежелани реакции (1,7%).



Съществува тенденция нежеланите реакции да възникват по-често през първите 2 цикъла на лечение с помалидомид.

Таблица на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, помалидомид в комбинация с дексаметазон и от постмаркетинговия опит, са изброени в Таблица 7 по системо-органи класове (SOC) и честота за всички нежелани реакции и за нежеланите реакции от 3-та или 4-та степен.

Категориите по честота са дефинирани в съответствие с актуалните указания като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7. Нежелани реакции (НЛР), съобщени в клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит

Комбинирано лечение	Помалидомид/ бортезомиб/дексаметазон		Помалидомид/ дексаметазон	
	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4	Всички НЛР	НЛР от степен 3-4
Инфекции и инфестации				
Пневмония	Много чести	Много чести	-	-
Пневмония (бактериални, вирусни и гъбични инфекции, включително опортюнистични инфекции)	-	-	Много чести	Чести
Бронхит	Много чести	Чести	Чести	Нечести
Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести	Чести	Чести	Чести
Вирусна инфекция на горните дихателни пътища	Много чести	-	-	-
Сепсис	Чести	Чести	-	-
Септичен шок	Чести	Чести	-	-
Неутропеничен сепсис	-	-	Чести	Чести
Колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i>	Чести	Чести	-	-
Бронхопневмония	-	-	Чести	Чести
Инфекция на дихателните пътища	Чести	Чести	Чести	Чести
Инфекция на долните дихателни пътища	Чести	Чести	-	-
Белодробна инфекция	Чести	Нечести	-	-
Грип	Много чести	Чести	-	-
Бронхиолит	Чести	Чести	-	-

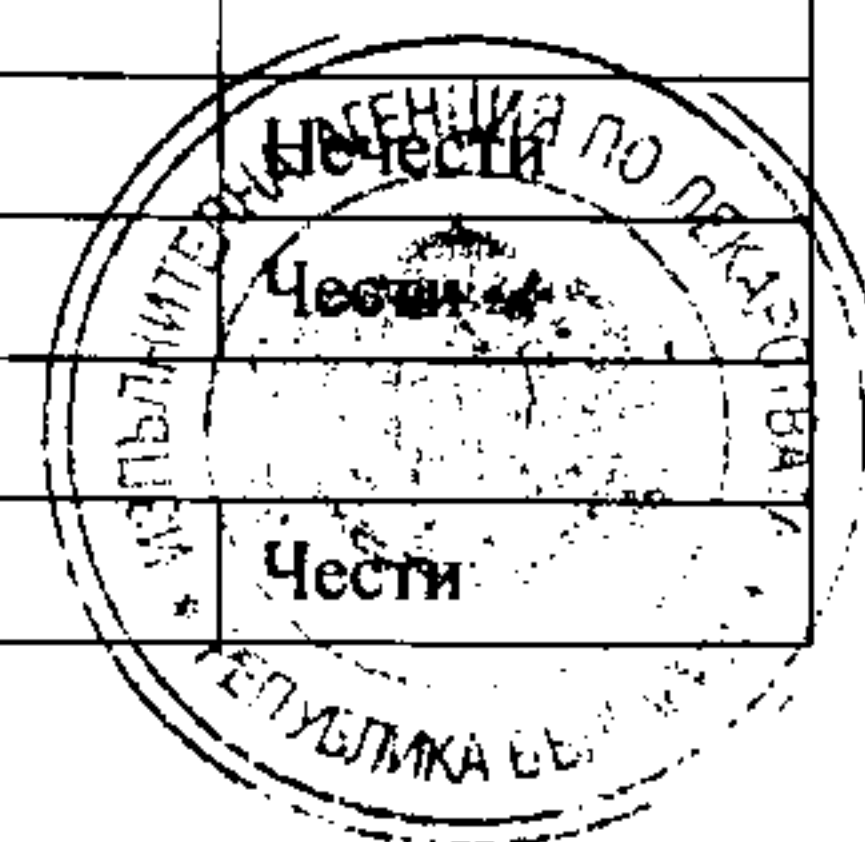


Инфекция на пикочните пътища	Много чести	Чести	-	-
Назофарингит	-	-	Чести	-
Херпес зостер	-	-	Чести	Нечести
Реактивиране на хепатит В	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				
Базалноклетъчен карцином	Чести	Нечести	-	-
Базалноклетъчен карцином на кожата	-	-	Нечести	Нечести
Сквамозноклетъчен карцином на кожата	-	-	Нечести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Неутропения	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести	Много чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести	Чести	Чести
Лимфопения	Чести	Чести	-	-
Панцитопения	-	-	Чести*	Чести*
Нарушения на имунната система				
Ангиноедем	-	-	Чести*	Нечести*
Уртикария	-	-	Чести*	Нечести*
Анафилактична реакция	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*	-	-
Отхвърляне на трансплантиран солиден орган	С неизвестна честота*	-	-	-
Нарушения на ендокринната система				
Хипотиреоидизъм	Нечести*	-	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето				
Хипокалиемия	Много чести	Чести	-	-
Хипергликемия	Много чести	Чести	-	-
Хипомагниезия	Чести	Чести	-	-
Хипокалциемия	Чести	Чести	-	-
Хипофосфатемия	Чести	Чести	-	-
Хиперкалиемия	Чести	Чести	Чести	Чести
Хиперкалциемия	Чести	Чести	-	-
Хипонатриемия	-	-	Чести	Чести
Понижен апетит	-	-	Много чести	Нечести

Хиперурикемия	-	-	Чести*	Чести*
Тумор-лизис синдром	-	-	Нечести*	Нечести*
Психични нарушения				
Безсъние	Много чести	Чести	-	-
Депресия	Чести	Чести	-	-
Състояние на обърканост	-	-	Чести	Чести
Нарушения на нервната система				
Периферна сензорна невропатия	Много чести	Чести	Чести	Нечести
Замаяност	Много чести	Нечести	Чести	Нечести
Тремор	Много чести	Нечести	Чести	Нечести
Синкоп	Чести	Чести	-	-
Периферна сензорно-моторна невропатия	Чести	Чести	-	-
Парестезия	Чести	-	-	-
Дисгеузия	Чести	-	-	-
Понижено ниво на съзнание	-	-	Чести	Чести
Вътречерепен кръвоизлив	-	-	Чести*	Нечести*
Мозъчно-съдов инцидент	-	-	Нечести*	Нечести*
Нарушения на очите				
Катаракта	Чести	Чести	-	-
Нарушения на ухото и лабиринта				
Вертиго	-	-	Чести	Чести
Сърдечни нарушения				
Предсърдно мъждене	Много чести	Чести	Чести*	Чести*
Сърдечна недостатъчност	-	-	Чести*	Чести*
Инфаркт на миокарда	-	-	Чести*	Нечести*
Съдови нарушения				
Дълбока венозна тромбоза	Чести	Нечести	Чести	Нечести
Хипотония	Чести	Чести	-	-
Хипертония	Чести	Чести	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Диспнея	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Кашлица	Много чести	-	Много чести	Нечести
Белодробна емболия	Чести	Чести	Чести	Нечести
Епистаксис	-	-	Чести*	Нечести*
Интерстициална	-	-	Чести*	Нечести*



белодробна болест				
Стомашно-чревни нарушения				
Диария	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Повръщане	Много чести	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Нечести	Много чести	Нечести
Запек	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Чести	-	-
Болка в горната част на корема	Чести	Нечести	-	-
Стоматит	Чести	Нечести	-	-
Сухота в устата	Чести	-	-	-
Абдоминална дистензия	Чести	Нечести	-	-
Стомашно-чревен кръвоизлив	-	-	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения				
Хипербилирубинемия	-	-	Нечести	Нечести
Хепатит	-	-	Нечести*	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Обрив	Чести	Чести	Чести	Чести
Пруритус	-	-	Чести	-
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Токсична епидермална некролиза	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Синдром на Stevens-Johnson	-	-	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Мускулна слабост	Много чести	Чести	-	-
Болка в гърба	Много чести	Чести	-	-
Болка в костите	Чести	Нечести	Много чести	Чести
Мускулни спазми	Много чести	-	Много чести	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Остро бъбречно увреждане	Чести	Чести	-	-
Хронично бъбречно увреждане	Чести	Чести	-	-
Задържане на урина	Чести	Чести	Чести	Чести
Бъбречна недостатъчност	-	-	Чести	Чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
Болка в таза			Чести	Чести



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Умора	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Пирексия	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Периферен оток	Много чести	Чести	Много чести	Чести
Гръдна болка от несърдечен произход	Чести	Чести	-	-
Оток	Чести	Чести	-	-
Изследвания				
Повишена аланин аминотрансфераза	Чести	Чести	Чести	Чести
Понижено тегло	Чести	Чести	-	-
Намален брой неутрофили	-	-	Чести	Чести
Намален брой бели кръвни клетки	-	-	Чести	Чести
Намален брой тромбоцити	-	-	Чести	Чести
Повишена пикочна киселина в кръвта	-	-	Чести*	Нечести*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Падане	Чести	Чести	-	-

* Съобщени при постмаркетинговата употреба.

Описание на избрани нежелани реакции

Честотите в тази точка са от клинични проучвания при пациенти, получаващи лечение с помалидомид в комбинация или с бортезомиб и дексаметазон (Пом+Бтз+Декс), или с дексаметазон (Пом+Декс).

Тератогенност

Помалидомид е структурно сроден с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Установено е, че помалидомид е тератогенен и при плъхове, и при зайци, когато се прилага в периода на основната органогенеза (вж. точки 4.6 и 5.3). Ако при хора по време на бременността се приема помалидомид, се очаква тератогенен ефект (вж. точка 4.4).

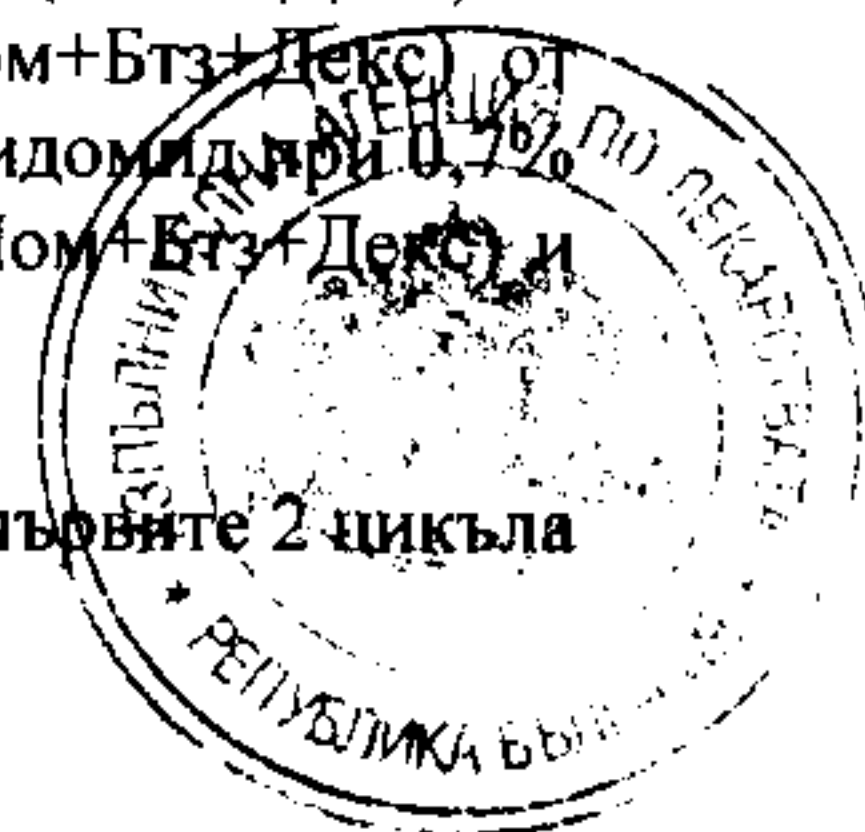
Неутропения и тромбоцитопения

Неутропения възниква при не повече от 54,0% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите (47,1% (Пом+Бтз+Декс) от 3-та или 4-та степен). Неутропенията води до прекратяване на помалидомид при 0,7% от пациентите и не често е сериозна.

Фебрилна неутропения (ФН) се съобщава при 3,2% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 6,7% (Пом+Декс) от пациентите и е сериозна при 1,8% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 4,0% (Пом+Декс) от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

Тромбоцитопения възниква при 39,9% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 27,0% (Пом+Декс) от пациентите. Тромбоцитопенията е от 3-та или 4-та степен при 28,1% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 20,7% (Пом+Декс) от пациентите, води до прекратяване на помалидомид при 0,7% (Пом+Бтз+Декс) и 0,7% (Пом+Декс) от пациентите и е сериозна при 0,7% (Пом+Бтз+Декс) и 1,7% (Пом+Декс) от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

Неутропения и тромбоцитопения обикновено възникват по-често в рамките на първите 2 цикъла



от лечението с помалидомид в комбинация или с бортезомиб и дексаметазон, или с дексаметазон.

Инфекция

Инфекцията е най-честата нехематологична токсичност.

Инфекция възниква при 83,1% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 55,0% (Пом +Декс) от пациентите (34,9% (Пом+Бтз+Декс) и 24,0% (Пом+Декс) от 3-та или 4-та степен). Инфекция на горните дихателни пътища и пневмония са най-често възникващите инфекции. Инфекции с летален изход (5-та степен) възникват при 4,0% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 2,7% (Пом+Декс) от пациентите. Инфекциите водят до прекратяване на помалидомид при 3,6% (Пом+Бтз+Декс) от пациентите и 2,0% (Пом+ Декс) от пациентите.

Тромбоемболични събития

Профилактиката с ацетилсалицилова киселина (и други антикоагуланти при високорискови пациенти) е задължителна за всички пациенти в клиничните проучвания. Препоръчва се антикоагулационна терапия (освен ако не е противопоказана) (вж. точка 4.4).

Венозни тромбоемболични събития (VTE) възникват при 12,2% (Пом+Бтз+Декс) и 3,3% (Пом+Декс) от пациентите (5,8 % (Пом+Бтз+Декс) и 1,3% (Пом+Декс) от 3-та или 4-та степен). VTE се съобщават като сериозни при 4,7% (Пом+Бтз+Декс) и 1,7% (Пом+Декс) от пациентите, не се съобщават реакции с летален изход от клиничните проучвания, а VTE се свързват с прекратяване на помалидомид при не повече от 2,2% (Пом+Бтз+Декс).

Периферна невропатия

- **Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон**

Пациенти с налична периферна невропатия $\geq$ степен 2 с болка в рамките на 14 дни преди рандомизацията са изключени от клиничните изпитвания. Периферна невропатия възниква при 55,4% от пациентите (10,8% от 3-та степен; 0,7% от 4-та степен). Коригираната спрямо експозицията честота е сравнима при различите рамена на лечение.

Приблизително 30% от пациентите, получили периферна невропатия, имат анамнеза за невропатия на изходното ниво. Периферната невропатия довежда до спиране на бортезомиб приблизително при 14,4% от пациентите, помалидомид при 1,8% и дексаметазон при 1,8% от пациентите в рамото на Пом+Бтз+Декс и 8,9% от пациентите в рамото на Бтз+Декс.

- **Помалидомид в комбинация с дексаметазон**

Пациенти със съществуваща периферна невропатия $\geq$ 2-ра степен са изключени от клиничните проучвания. Периферна невропатия възниква при 12,3% от пациентите (1,0% от 3-та или 4-та степен). Не се съобщават сериозни реакции на периферна невропатия; периферната невропатия води до прекратяване на приема при 0,3% от пациентите (вж. точка 4.4).

Кръвоизлив

При употребата на помалидомид се съобщават хеморагични нарушения, особено при пациенти с рискови фактори като едновременно прилагани лекарствени продукти, които увеличават предразположението към кървене. Хеморагичните събития включват епистаксис, вътречерепен кръвоизлив и стомашно-чревен кръвоизлив.

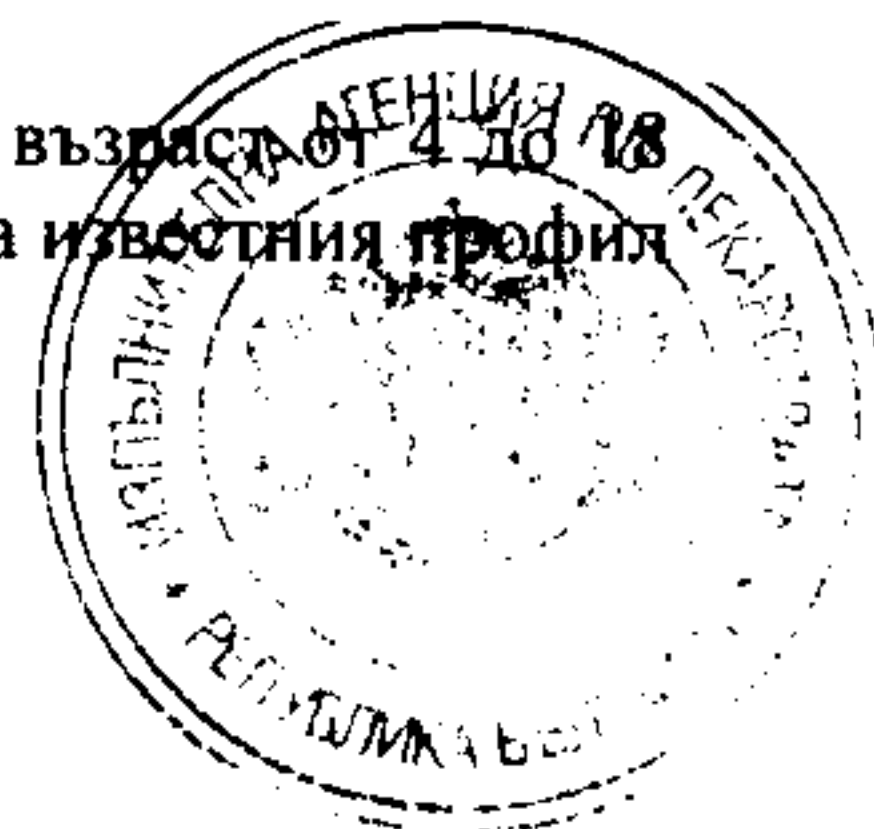
Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщава се за ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употреба на помалидомид. Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с леналидомид или талидомид, не трябва да получават помалидомид (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, за които се съобщава при педиатрични пациенти (на възраст от 4 до 18 години) с рецидивиращи или прогресиращи мозъчни тумори, съответстват на известния профил на безопасност на помалидомид при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Проучени са дози помалидомид до 50 mg като единична доза при здрави доброволци, без да се съобщават сериозни нежелани реакции, свързани с предозиране. Проучени са дози до 10 mg, прилагани многократно веднъж дневно при пациенти с мултиплен миелом, без да се съобщава за сериозни нежелани реакции, свързани с предозиране. Дозолимитиращата токсичност е миелосупресия. В проучвания е установено, че помалидомид се отстранява чрез хемодиализа.

В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Други имуносупресори, АТС код: L04AX06

Механизъм на действие

Помалидомид притежава директна антимиеломна туморицидна активност, имуномодулиращи действия и инхибира приноса на стромалните клетки за растежа на туморните клетки на мултипления миелом. По-конкретно помалидомид инхибира пролиферацията и индуцира апоптозата на хематопоеични туморни клетки. Освен това помалидомид инхибира пролиферацията на леналидомид-резистентни клетъчни линии на мултипления миелом и има синергично действие с дексаметазон както при леналидомид-сензитивни, така и при леналидомид-резистентни клетъчни линии, за да индуцира апоптоза на туморните клетки. Помалидомид засилва медиацията от Т-клетките и естествените клетки убийци (NK – Natural Killers) имунитет и инхибира производството на провъзпалителни цитокини (напр. TNF- α и IL-6) от моноцитите. Помалидомид инхибира и ангиогенезата чрез блокиране на миграцията и адхезията на ендотелните клетки.

Помалидомид се свързва пряко с протеина цереблон (CRBN), който е част от E3 лигазен комплекс, включващ свързващия увредена дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) протеин 1 (damage-binding protein 1, DDB1), кулин 4 (cullin 4, CUL4) и регулатор на кулините 1 (regulator of cullins 1, Roc1), и може да инхибира автоубиквитинирането на CRBN в комплекса. E3 убиквитин лигазите са отговорни за полиубиквитинирането на различни протеини субстрати и с тях могат отчасти да се обяснят плеiotропните клетъчни ефекти, наблюдавани при лечението с помалидомид.

In vitro, в присъствието на помалидомид, протеините субстрати Aiolos and Ikaros са таргет за убиквитиниране и последващо разграждане, което води до преки цитотоксични и имуномодулаторни ефекти. *In vivo* терапията с помалидомид води до намаляване на нивата на Ikaros при пациентите с рецидивирал леналидомид-рефрактерен мултиплен миелом.

Клинична ефикасност и безопасност

- *Помалидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон*

Ефикасността и безопасността на помалидомид в комбинация с бортезомиб и ниска доза дексаметазон (Пом+Бтз+НД-Декс) са сравнени с бортезомиб и ниска доза дексаметазон (Бтз+НД-Декс) в едно многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза III (CC-4047-MM-007) при лекувани преди това възрастни пациенти с мултиплен миелом, които вече са получили най-малко една предходна схема, включваща леналидомид, и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия или след нея. Общо 559 пациенти са включени и рандомизирани в



проучването: 281 в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 278 в рамото на Бтз+НД-Декс. 54% от пациентите са мъже с медиана на възрастта за цялата популация 68 години (min, max: 27, 89 години). Приблизително 70% от пациентите са рефрактерни на леналидомид (71,2% при Пом+Бтз+НД-Декс; 68,7% при Бтз+НД-Декс). Приблизително 40% от пациентите са с 1-ви рецидив и приблизително 73% от пациентите са получили бортезомиб като предхождащо лечение.

На пациентите в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс са приложени 4 mg помалидомид перорално в Дни 1 до 14 от всеки 21-дневен цикъл. Бортезомиб (1,3 mg/m²/доза) е прилаган на пациентите и в двете рамена на проучването в Дни 1, 4, 8 и 11 от 21-дневния цикъл за Цикли от 1 до 8; и в Дни 1 и 8 от 21-дневния цикъл за Цикли 9 и следващи. Ниска доза дексаметазон (20 mg/ден [$\leq$ 75-годишна възраст] или 10 mg/ден [$>$ 75-годишна възраст]) е прилагана на пациентите и в двете рамена на проучването в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от 21-дневен цикъл за Цикли от 1 до 8; и в Дни 1, 2, 8 и 9 от всеки следващ 21-дневен цикъл от Цикъл 9 нататък. Дозите са намалени и лечението е временно прекъснато или спряно при нужда, за да се контролира токсичността (вж. точка 4.2).

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от Независим комитет за оценка на отговора (Independent Response Adjudication Committee, IRAC), според критериите на IMWG, като е използвана популацията, подлежаща на лечение (ITT). След медиана на проследяване 15,9 месеца медианата на времето на ПБП е 11,20 месеца (95% ДИ: 9,66; 13,73) в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс. В рамото на Бтз+НД-Декс медианата на времето на ПБП е 7,1 месеца (95% ДИ: 5,88; 8,48).

Резюме на общите данни за ефикасност е представено в Таблица 8, като е използвана дата на заключване на данните 26 октомври 2017 г. Криви на Kaplan-Meier за ПБП за популацията ITT са представени на Фигура 1.

Таблица 8. Резюме на общите данни за ефикасност

	Пом+Бтз+НД-Декс (N = 281)	Бтз+НД-Декс (N = 278)
ПБП (месеци)		
Медиана ^a на времето (95% ДИ) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
HR ^a (95% ДИ), p-стойност ^c	0,61 (0,49, 0,77), <0,0001	
ORR, n (%)	82,2 %	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% ДИ) ^a , p-стойност ^c	5,02 (3,35, 7,52), <0,001	
DoR (месеци)		
Медиана ^a на времето (95% ДИ) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
HR ^a (95% ДИ)	0,76 (0,56, 1,02)	

Бтз = бортезомиб; ДИ = Доверителен интервал; CR = Пълен отговор (Complete response); DoR = Продължителност на отговора (Duration of response); HR = Коефициент на риск (Hazard Ratio); НД-Декс = ниска доза дексаметазон; OR = Съотношение на шансовете (Odds ratio); ORR = Честота на общ отговор (Overall response rate); ПБП = Преживяемост без прогресия; ПОМ = помалидомид; PR = Частичен отговор (Partial Response); sCR = Строг пълен отговор (Stringent complete response); VGPR = Много добър частичен отговор (Very good partial response)

^a Медианата се базира на изчислението по Kaplan-Meier.

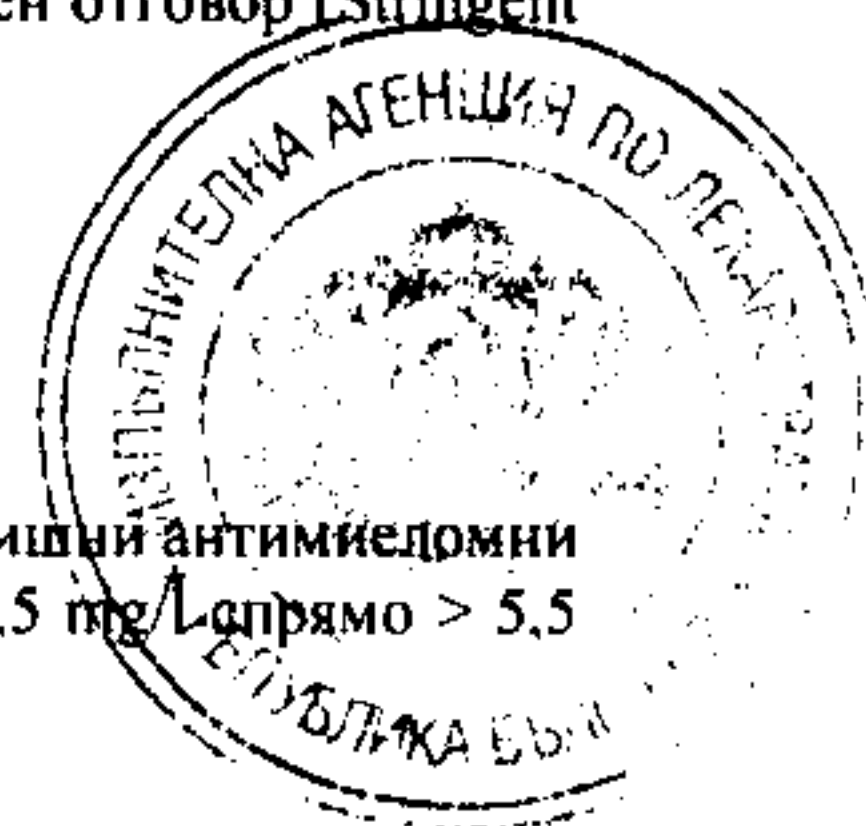
^b 95% ДИ за медианата

^c На базата на модел на Cox за пропорционалност на риска

^d p-стойността се основава на стратифициран логаритмичен рангов тест

^e Съотношението на шансовете е за Пом+Бтз+НД-Декс:Бтз+НД-Декс

^f p-стойността се основава на CMH тест, стратифициран по възраст ($\leq$ 75 спрямо $>$ 75); брой предишни антимиеломни схеми (1 спрямо $>$ 1), и Бета-2 микроглобулин при скрининга ($<$ 3,5 mg/l спрямо $\geq$ 3,5 mg/l; $\leq$ 5,5 mg/L спрямо $>$ 5,5 mg/L)

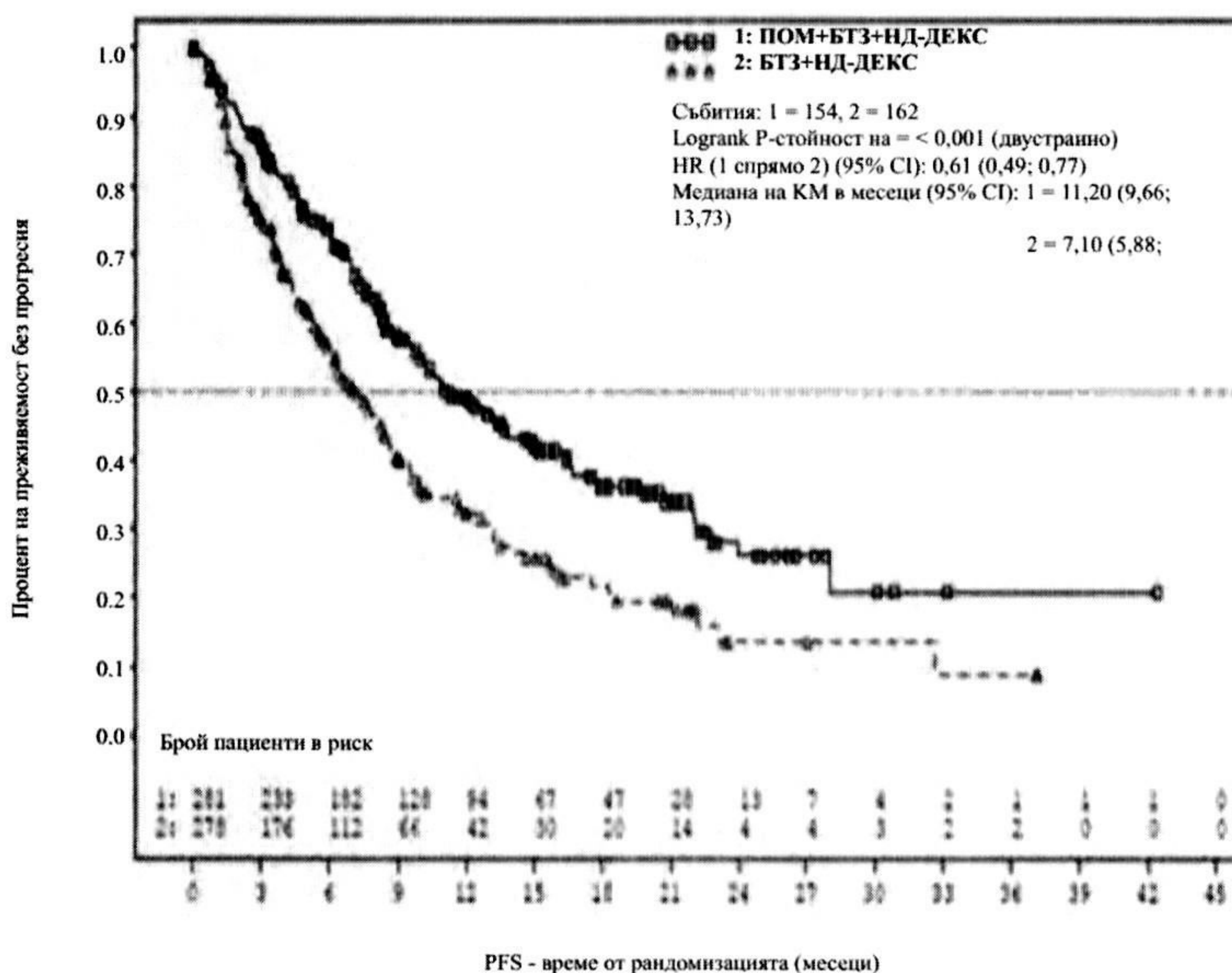


mg/l).

Медианата на продължителността на лечението е 8,8 месеца (12 лечебни цикъла) в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 4,9 месеца (7 лечебни цикъла) в рамото на Бтз+НД-Декс.

Предимството по отношение на ПБП е по-изразено при пациентите, които са получили само една предшестваша терапевтична линия. При пациентите, които са получили 1 предшестваша антимиеломна линия, медианата на времето на ПБП е 20,73 месеца (95% ДИ: 15,11; 27,99) в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 11,63 месеца (95% ДИ: 7,52; 15,74) в рамото на Бтз+НД-Декс. При лечението с Пом+Бтз+НД-Декс се наблюдава 46% намаление на риска (HR = 0,54; 95% ДИ: 0,36; 0,82).

Фигура 1. Преживяемост без прогресия на основата на преглед от IRAC на отговора според критериите на IMWG (стратифициран логаритмичен рангов тест) (ITT популация)



Дата на заключване на данните: 26 октомври 2017 г.

Окончателен анализ за обща преживяемост (OS), като е използвана дата на заключване на данните 13 май 2022 г. (медиана на периода на проследяване 64,5 месеца), медианата на времето на общата преживяемост от изчисленията по Kaplan-Meier е 35,6 месеца в рамото на Пом+Бтз+НД-Декс и 31,6 месеца в рамото на Бтз+НД-Декс; HR = 0,94; 95% CI: -0,77; 1,15, с обща честота на събитията 70,0%. Анализът на OS не е коригиран, за да се вземат предвид получените впоследствие терапии.

- Помалидомид в комбинация с дексаметазон

Ефикасността и безопасността на помалидомид в комбинация с дексаметазон са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза III (CC-4047-MM-003), където помалидомид плюс лечение с ниска доза дексаметазон (Пом + НД-Декс) се сравнява с висока доза дексаметазон, прилаган самостоятелно (ВД-Декс), при възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом с предходно лечение, които са получили най-малко две предишни лечебни схеми, включващи както леналидомид, така и бортезомиб, и са показали

прогресия на заболяването при последната терапия. Общо 455 пациенти са били включени в проучването: 302 в групата на Пом + НД-Декс и 153 в групата на ВД-Декс. Мнозинството от пациентите са били мъже (59%) и бели (79%); медианата на възрастта за цялата популация е 64 години (мин, макс.: 35, 87 години).

На пациентите в рамото на Пом + НД-Декс е прилаган 4 mg помалидомид перорално в дни от 1-ви до 21-ви от всеки 28-дневен цикъл. НД-Декс (40 mg) е прилаган веднъж дневно в дни 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-ри от 28-дневен цикъл. При рамото на ВД-Декс, дексаметазон (40 mg) е прилаган веднъж дневно в дни от 1-ви до 4-ти, от 9-ти до 12-ти и от 17-ти до 20-ти от 28-дневен цикъл. Пациенти на възраст > 75 години са започнали лечение с 20 mg дексаметазон. Лечението е продължило до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия според критериите на Международната работна група за миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). За популацията, подлежаща на лечение (ITT) медианата на времето до ПБП, оценена от Независим комитет за оценка на отговора (Independent Response Adjudication Committee, IRAC), на базата на IMWG критериите, е 15,7 седмици (95% ДИ: 13,0; 20,1) в рамото на Пом + НД-Декс; изчислената честота на преживяемост без събития за 26 седмици е 35,99% ($\pm 3,46\%$). В рамото на ВД-Декс медианата на времето до ПБП е 8,0 седмици (95% ДИ: 7,0; 9,0); изчислената честота на преживяемост без събития за 26 седмици е 12,15% ($\pm 3,63\%$).

ПБП е оценена при няколко релевантни подгрупи: пол, раса, функционално състояние по ECOG, стратификационни фактори (възраст, популация със заболяване, предишни антимиеломни терапии [2, > 2]), подбрани параметри с прогностично значение (изходно ниво на бета-2 микроглобулин, изходни нива на албумин, бъбречно увреждане на изходно ниво и цитогенетичен риск) и експозиция и рефрактерност на предишни антимиеломни терапии. Независимо от оценяваната подгрупа, ПБП в общи линии е съвместима с наблюдаваната при ITT популацията и за двете групи на лечение.

ПБП е обобщена в Таблица 9 за ITT популацията. Кривата на Kaplan-Meier за ПБП при ITT популацията е дадена на Фигура 2.

Таблица 9: Време на преживяемост без прогресия според прегледа на IRAC въз основа на IMWG критериите (стратифициран логаритмичен рангов тест (log-rank test)) (ITT популация)

	Пом + НД-Декс (N=302)	ВД-Декс (N=153)
Преживяемост без прогресия (ПБП), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Цензурирани, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
С прогресия/починали, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Време на преживяемост без прогресия (седмици)		
Медиана ^a	15,7	8,0
Двустранен 95% ДИ ^b	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Коефициент на риск (Пом + НД-Декс:ВД-Декс) двустранен 95% ДИ ^a	0,45 [0,35,0,59]	
Log-rank тест двустранна Р-стойност ^c	<0,001	

Бележка: ДИ=Доверителен интервал; IRAC=Independent Review Adjudication Committee; NE = Не може да бъде изчислено.

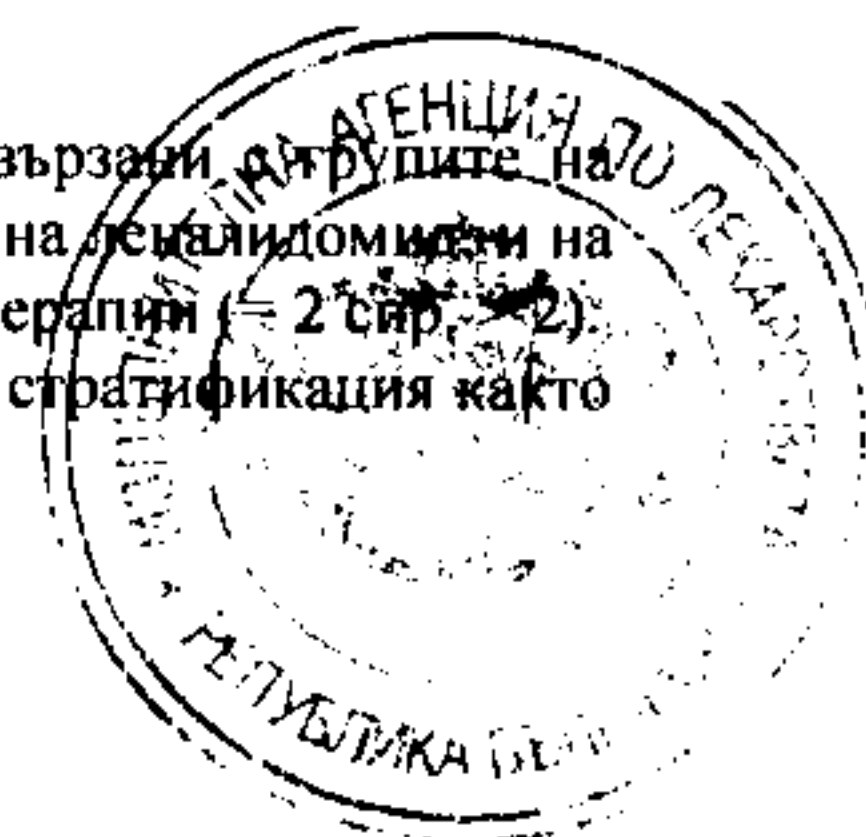
^a Медианата се базира на изчислението по Kaplan-Meier.

^b 95% доверителен интервал за медианата на времето на преживяемост без прогресия.

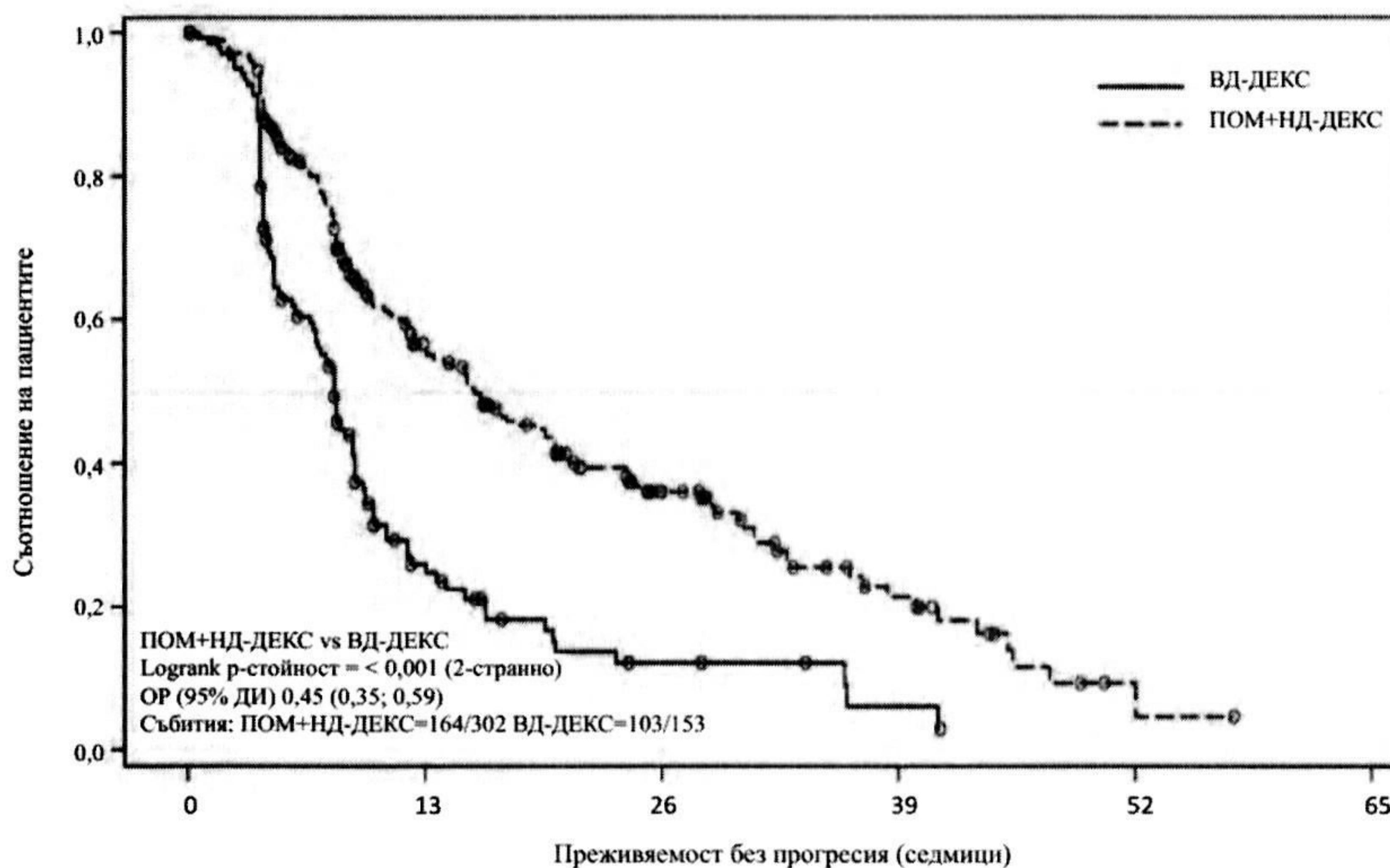
^c На базата на модела Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите на лечение, стратифицирани по възраст (≤ 75 спр. > 75), популация със заболяване (рефрактерна и на помалидомид и на бортезомиб спр. нерепрактерна и на двете активни вещества) и брой предишни антимиеломни терапии (≤ 2 спр. > 2).

^d Р-стойността се основава на стратифициран логаритмичен рангов тест със същите фактори на стратификация както и модела Cox по-горе.

Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.



Фигура 2. Преживяемост без прогресия въз основа на прегледа на IRAC на отговора според IMWG критериите (стратифициран логаритмичен рангов тест) (ITT популация)



Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Общата преживяемост е главната вторична крайна точка в проучването. Общо 226 (74,8%) от пациентите на Пом + НД-Декс и 95 (62,1%) от пациентите на ВД-Декс са били живи към датата на заключване на данните (07 септември 2012 г.). Медианата на времето на ОП от изчисленията по Kaplan-Meier не е достигната за Пом + НД-Декс, но се очаква да бъде най-малко 48 седмици, което е по-ниската граница на 95%-ния ДИ. Медианата на времето на ОП за рамото на ВД-Декс е 34 седмици (95% ДИ: 23,4; 39,9). Честотата на липса на събитие за 1 година е 52,6% ($\pm 5,72\%$) за рамото на Пом + НД-Декс и 28,4% ($\pm 7,51\%$) за рамото на ВД-Декс. Разликата в ОП между двете рамена на лечение е статистически значима ($p < 0,001$).

Общата преживяемост за ITT популацията е обобщена в Таблица 10. Кривите на Kaplan-Meier за ОП за ITT популацията са дадени на Фигура 3.

Въз основа на резултатите за крайните точки за ПБП и за ОП, Комитетът за наблюдение на данните, създаден за това проучване, препоръчва проучването да бъде завършено и пациентите в рамото на ВД-Декс да бъдат прехвърлени в рамото на Пом + НД-Декс.

Таблица 10: Обща преживяемост: ITT популация

	Статистика	Пом + НД-Декс (N=302)	ВД-Декс (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Цензурирани	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Починали	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Време на преживяемост (седмици)	Медиана ^a	NE	34,0
	Двустранен 95% ДИ ^b	[48,1, NE]	[23,4, 39,9]

Коефициент на риск (Пом + НД-Декс:ВД-Декс) [двустранен 95% ДИ ^а]	0,53[0,37, 0,74]
Log-rank Test двустранна Р-стойност ^г	<0,001

Бележка: ДИ=Доверителен интервал. NE = Не може да бъде изчислено.

^а Медианата се базира на изчислението по Kaplan-Meier.

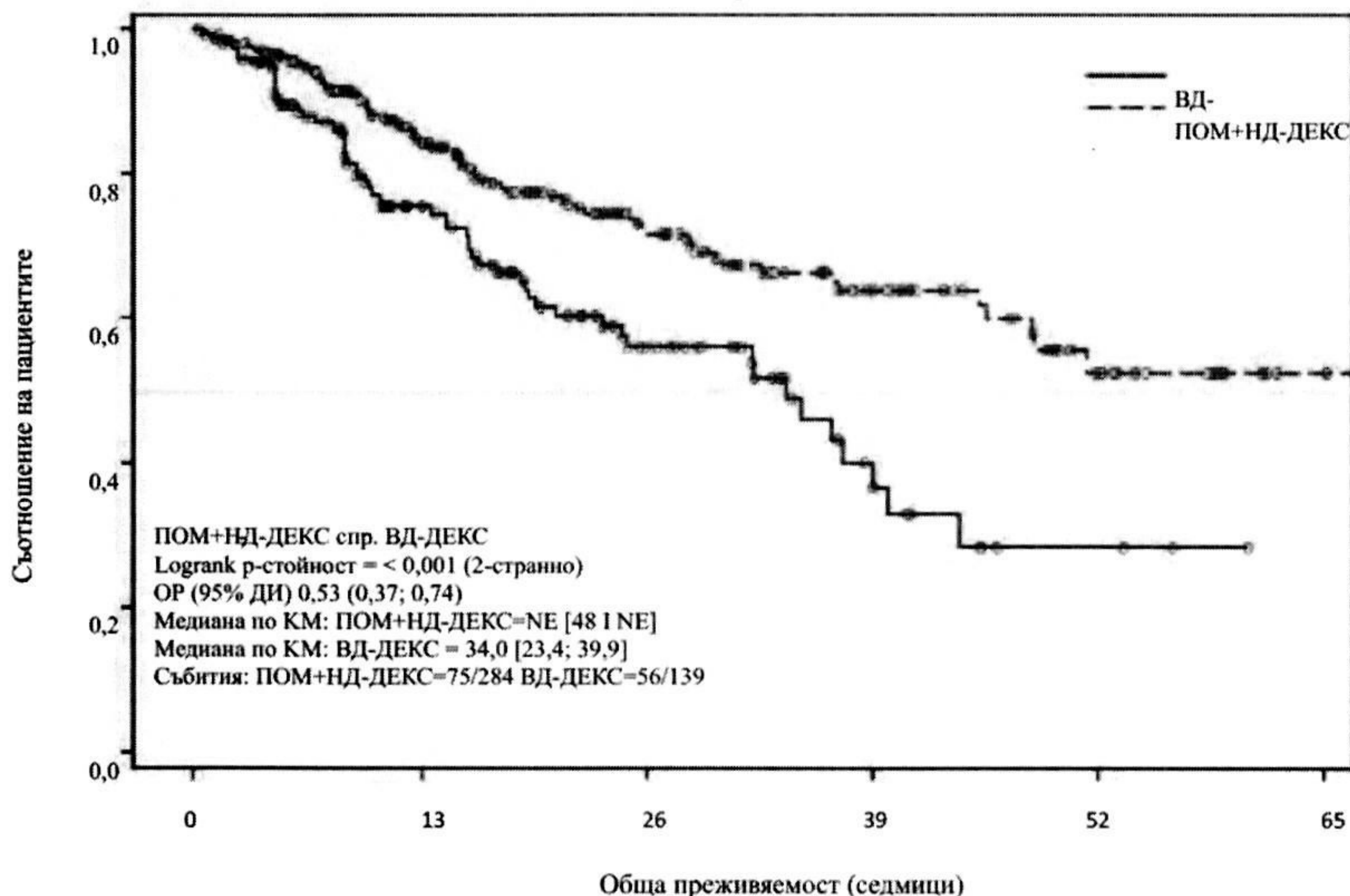
^б 95% доверителен интервал за медианата на времето на обща преживяемост.

^в На базата на модела Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите на лечение.

^г р-стойността се основава на нестратифициран логаритмичен рангов тест.

Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (ITT популация)



Дата на заключване на данните: 07 септември 2012 г.

Педиатрична популация

В открито проучване фаза 1 с една терапевтична група и с увеличаване на дозата максималната поносима доза (МПД) и/или препоръчителната доза за фаза 2 (ПДФ2) на помалидомид при педиатрични пациенти е определена на 2,6 mg/m²/ден, прилагана перорално от Ден 1 до Ден 21 на повтарящ се 28-дневен цикъл.

Не е демонстрирана ефикасност в открито многоцентрово, паралелногрупово проучване фаза 2, проведено с 52 лекувани с помалидомид педиатрични пациенти на възраст от 4 до 18 години с рецидивиращ или прогресиращ високостепенен глиом, медулобластом, епендимом или дифузен глиом на понса (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) с първична локация в централната нервна система (ЦНС).

В проучването фаза 2 двама пациенти в групата с високостепенен глиом (N=19) са постигнали отговор съгласно дефиницията по протокол; единият от тези пациенти е постигнал частичен отговор (partial response, PR), а другият пациент е постигнал дългосрочно стабилизиране на заболяването (stable disease, SD), което е довело до честота на обективен отговор (objective response, OR) и дългосрочно SD 10,5% (95% доверителен интервал [CI]: 1,3, 33,1). Един пациент в групата с епендимом (N=9) е постигнал дългосрочно SD, което е довело до честота на обективен отговор (OR) и дългосрочно SD 11,1% (95% CI: 0,3, 48,2). При нито един от оценените пациенти в групата с дифузен глиом на понса (DIPG) (N=9) и в групата с медулобластом (N=9) не са наблюдавани OR или дългосрочно SD. Нито една от 4-те паралелни групи, оценявани в това проучване фаза 2, не е постигнала първичната крайна точка за честота на обективен отговор или

дългосрочно стабилизиране на заболяването.

Общият профил на безопасност на помалидомид при педиатрични пациенти съответства на известния профил за безопасност при възрастни. Фармакокинетичните (ФК) параметри са оценени в интегриран ФК анализ на проучванията от фаза 1 и фаза 2 и е установено, че няма съществена разлика в сравнение с наблюдаваните при възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Помалидомид се абсорбира, като достига максимална плазмена концентрация (C_{max}) между 2 и 3 часа и минимум 73% се абсорбира след прием на единична перорална доза. Системната експозиция (AUC) на помалидомид нараства почти линейно и пропорционално на дозата. След многократно прилагане помалидомид има коефициент на кумулиране от 27 до 31% на AUC.

Едновременното приложение с храна с високо съдържание на мазнини и калории забавя скоростта на абсорбция, намалявайки средната плазмена C_{max} приблизително с 27%, но има минимален ефект върху общата степен на абсорбция с приблизително 8% намаление на средната AUC. Следователно помалидомид може да се прилага без оглед на приема на храна.

Разпределение

Помалидомид има среден привиден обем на разпределение (V_d/F) между 62 и 138 l в стационарно състояние. Помалидомид се разпределя в семенната течност на здрави доброволци в концентрация приблизително 67% от плазменото ниво 4 часа след прием на дозата (приблизително T_{max}) след 4 дни еднократно дневно прилагане на доза от 2 mg. *In vitro* свързването на енантиомерите на помалидомид с протеини в човешката плазма варира от 12% до 44% и не зависи от концентрацията.

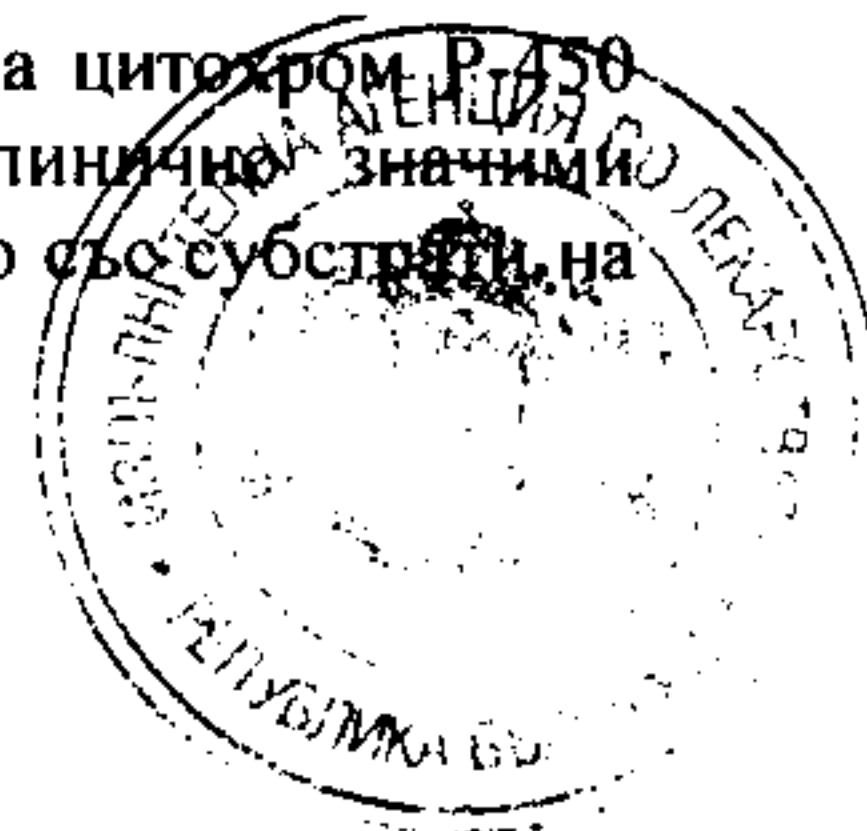
Биотрансформация

Помалидомид е основният циркулиращ компонент (приблизително 70% от плазмената радиоактивност) *in vivo* при здрави доброволци, които получават единична перорална доза [^{14}C]-помалидомид (2 mg). Няма >10% метаболити спрямо основното съединение или общото радиоактивно вещество в плазмата.

Преобладаващите метаболитни пътища на екскретираното радиоактивно вещество са хидроксилране с последващо глюкурониране или хидролиза. *In vitro* е установено, че CYP1A2 и CYP3A4 са основните ензими, включени в CYP-медираното хидроксилране на помалидомид, с допълнително второстепенно участие на CYP2C19 и CYP2D6. Помалидомид също е и субстрат на P-гликопротеин *in vitro*. Едновременното приложение на помалидомид със силния инхибитор на CYP3A4/5 и P-gp кетоназол или със силния индуктор на CYP3A4/5 карбамазепин няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид. Едновременното приложение на силния инхибитор на CYP1A2 флувоксамин с помалидомид в присъствието на кетоназол увеличава средната експозиция на помалидомид до 107% с 90% доверителен интервал [91% до 124%] в сравнение с помалидомид плюс кетоназол. При второ проучване за оценка на приноса само на инхибитор на CYP1A2 за промените в метаболизма, едновременното приложение само на флувоксамин с помалидомид увеличава средната експозиция на помалидомид до 125% с 90% доверителен интервал [98% до 157%] в сравнение само с помалидомид. Ако силни инхибитори на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, еноксацин и флувоксамин) се прилагат едновременно с помалидомид, намалете дозата помалидомид на 50%. Въпреки че е известно, че тютюнопушенето индуцира изоформа CYP1A2, приложението на помалидомид при пушачи няма клинично значим ефект върху експозицията на помалидомид в сравнение с експозицията на помалидомид, наблюдавана при непушачи.

Въз основа на данни *in vitro* помалидомид не е инхибитор или индуктор на цитохром P450 изоензимите и не инхибира проучените лекарствени транспортери. Клинично значими взаимодействия не се очакват, когато помалидомид се прилага едновременно със субстрати на тези пътища.

Елиминиране



Помалидомид се елиминира с плазмен полуживот с медиана приблизително 9,5 часа при здрави доброволци и приблизително 7,5 часа при пациенти с мултиплен миелом. Помалидомид има среден общ телесен клирънс (CL/F) приблизително 7-10 l/час.

След еднократно перорално приложение на [^{14}C] -помалидомид (2 mg) на здрави доброволци, приблизително 73% и 15% от радиоактивната доза се елиминира съответно чрез урината и фецеса, като приблизително 2% и 8% от радиовъглерода в дозата се елиминира като помалидомид в урината и фецеса.

Помалидомид се метаболизира екстензивно преди екскрецията, като получените метаболити се елиминират предимно чрез урината. Трите преобладаващи метаболита в урината (образувани посредством хидролиза или хидроксилиране с последващо глюкурониране) представляват съответно приблизително 23%, 17% и 12% от дозата в урината.

CYP-зависимите метаболити представляват приблизително 43% от общата екскретирана радиоактивност, докато CYP-независимите хидролизни метаболити представляват 25%, а екскрецията на непроменен помалидомид представлява 10% (2% в урината и 8% във фецеса).

Популационна фармакокинетика (ФК)

Въз основа на популационен ФК анализ с използване на двукомпартиментен модел, здравите доброволци и пациентите с ММ имат сравним привиден клирънс (CL/F) и привиден централен обем на разпределение (V_2/F). В периферните тъкани помалидомид се поема преференциално от тумори с привиден периферен клирънс на разпределение (Q/F) и привиден периферен обем на разпределение (V_3/F) съответно 3,7-пъти и 8-пъти по-висок, отколкото при здравите доброволци.

Педиатрична популация

След единична перорална доза помалидомид при деца и млади възрастни с рецидивиращ или прогресиращ първичен мозъчен тумор медианата на $T_{\max}$ настъпва от 2 до 4 часа след дозата и съответства на средногеометрични стойности на $C_{\max}$ (CV%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) и 104 (18,3%) ng/ml, съответно при дозови нива 1,9, 2,6 и 3,4 mg/m². AUC_{0-24} и $AUC_{0-\infty}$ следват подобни тенденции с обща експозиция в диапазона от около 700 до 800 h·ng/ml при 2-те по-ниски дози и около 1 200 h·ng/ml при високата доза. Изчисленият полуживот е бил в диапазона от около 5 до 7 часа. Не са установени ясни тенденции, относими към стратификацията по възраст и употреба на стероид при МДП.

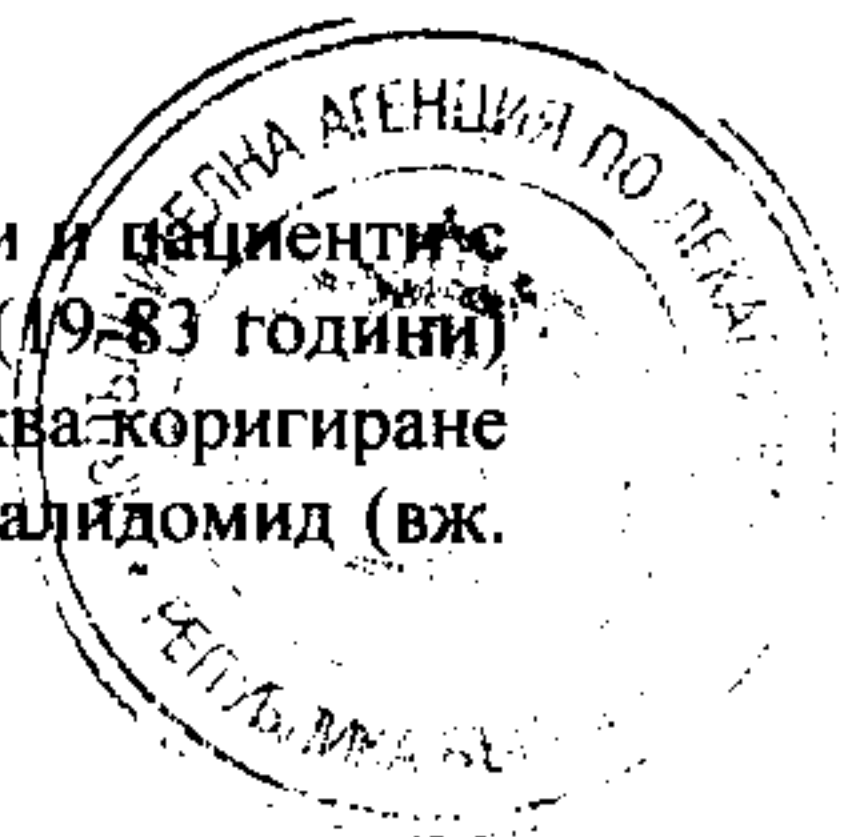
Като цяло данните предполагат, че AUC се повишава приблизително пропорционално на увеличаването на дозата помалидомид, докато повишението на $C_{\max}$ най-общо е по-малко от пропорционалното.

Фармакокинетиката на помалидомид след перорално приложение на дози от 1,9 mg/m²/ден до 3,4 mg/m²/ден е определена при 70 пациенти на възраст от 4 до 20 години в интегриран анализ на проучвания фаза 1 и фаза 2 върху рецидивиращи или прогресиращи мозъчни тумори в педиатричната популация. Профилите концентрация/време на помалидомид се описват добре с еднокомпартиментен ФК модел с абсорбция и елиминиране от първи порядък. Помалидомид показва линейна и независеща от времето ФК с умерена вариабилност. Обичайните стойности на CL/F, V_c/F , K_a , lag time на помалидомид са съответно 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ и 0,454 h. Терминалният елиминационен полуживот на помалидомид е 7,33 часа. С изключение на площта на телесната повърхност (body surface area, BSA), никоя от изследваните ковариати, включително възраст и пол, не оказва ефект върху ФК на помалидомид. Въпреки че BSA е идентифицирана като статистически значима ковариата на CL/F и V_c/F на помалидомид, влиянието на BSA върху параметрите на експозицията не се счита за клинично значимо.

Като цяло няма съществена разлика във ФК на помалидомид при деца и възрастни пациенти.

Старческа възраст

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи при здрави доброволци и пациенти с мултиплен миелом не се наблюдава никакво значимо въздействие на възрастта (19-83 години) върху пероралния клирънс на помалидомид. В клинични проучвания не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (> 65 години) с експозиция на помалидомид (вж.



точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Популационните фармакокинетични анализи показват, че фармакокинетичните параметри на помалидомид не се засягат съществено при пациенти с бъбречно увреждане (дефинирано посредством креатининовия клирънс или изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR]) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/минута}$). Средната нормализирана експозиция (AUC) на помалидомид е 98,2% при 90% доверителен интервал [77,4% до 120,6%] при пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{eGFR} \geq 30$ до $\leq 45 \text{ ml/минута/1,73 m}^2$) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средната нормализирана експозиция (AUC) на помалидомид е 100,2% при 90% доверителен интервал [79,7% до 127,0%] при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които нямат нужда от диализа ($\text{CrCl} < 30$ или $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/минута/1,73 m}^2$), в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средната нормализирана експозиция (AUC) на помалидомид се увеличава с 35,8% с 90% ДИ [7,5% до 70,0%] при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които имат нужда от диализа ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/минута}$, изискващи диализа), в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Средните промени в експозицията на помалидомид при всяка от тези групи с бъбречно увреждане не са с величина, която да налага корекции на дозата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните параметри са леко изменени при пациентите с чернодробно увреждане (дефинирано по критериите на Child-Pugh) в сравнение със здрави доброволци. Средната експозиция на помалидомид се увеличава с 51% с 90% доверителен интервал [9% до 110%] при пациенти с леко чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Средната експозиция на помалидомид се увеличава с 58% с 90% доверителен интервал [13% до 119%] при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Средната експозиция на помалидомид се увеличава с 72% с 90% доверителен интервал [24% до 138%] при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Средните увеличения на експозицията на помалидомид при всяка от тези групи с увреждане не са от такава величина, която да налага корекции в схемата или дозата (вж. точка 4.2).

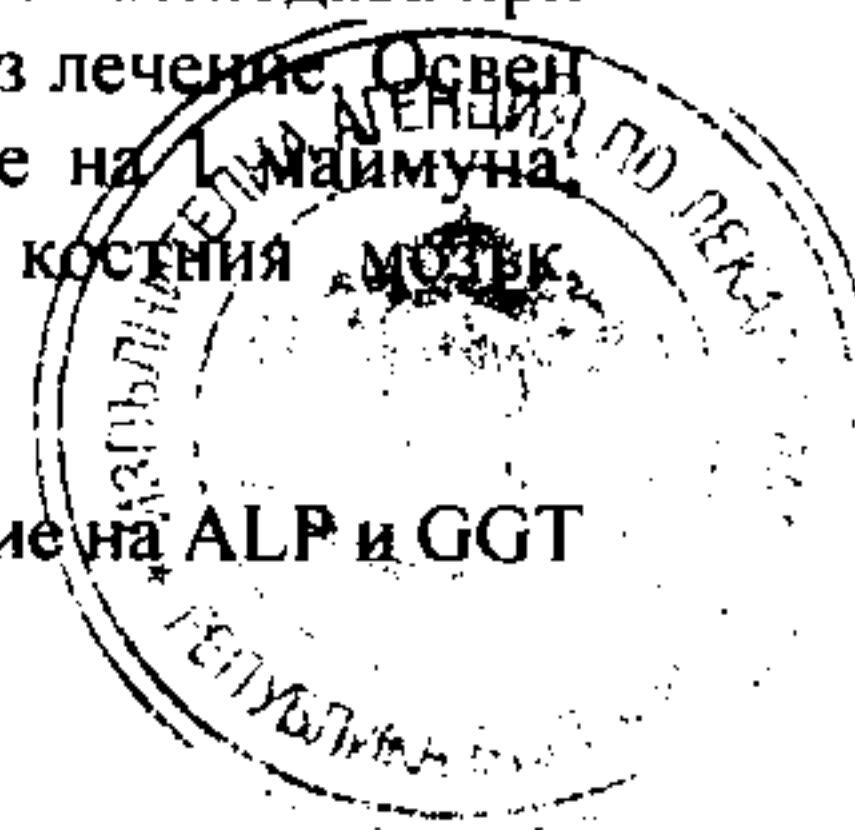
5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане

При плъхове, хроничното приложение на помалидомид в дози от 50, 250 и 1000 mg/kg/ден в продължение на 6 месеца се понася добре. Не са наблюдавани нежелани находки до 1000 mg/kg/ден (175-кратна експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg).

При маймуни, помалидомид е оценен в проучвания с многократно прилагане с продължителност до 9 месеца. В тези проучвания маймуните показват по-голяма чувствителност към ефектите на помалидомид отколкото плъховете. Основните токсични ефекти, наблюдавани при маймуни, са свързани с хематопоетичната/лимфоретикуларната система. В 9-месечното проучване при маймуни с дози от 0,05, 0,1 и 1 mg/kg/ден се наблюдават заболяемост и ранно евтаназиране на 6 животни при дозата от 1 mg/kg/ден и се приписват на имunosупресивни ефекти (стафилококова инфекция, намален брой лимфоцити в периферната кръв, хронично възпаление на дебелото черво, хистологично лимфоидно изчерпване и хипоцелуларитет на костния мозък) при висока експозиция на помалидомид (15-кратна експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg). Тези имunosупресивни ефекти водят до ранно евтаназиране на 4 маймуни поради влошено здравословно състояние (воднисти изпражнения, липса на апетит, намален прием на храна и загуба на тегло); хистопатологичната оценка на тези животни показва хронично възпаление на дебелото черво и вилозна атрофия на тънкото черво. Стафилококова инфекция се наблюдава при 4 маймуни; 3 от тези животни отговарят на лечение с антибиотици, 1 умира без лечение. Освен това находки, съвместими с миелогенна левкемия, довеждат до евтаназиране на 1 маймуна. Клиничните наблюдения и клиничната патология и/или измененията в костния мозък, наблюдавани при това животно, са съвместими с имunosупресия.

Минимална или лека пролиферация на жлъчните канали със свързано увеличение на ALP и GGT



също се наблюдават при 1 mg/kg/ден. Оценката на възстановили се животни показва, че всички свързани с лечението находки са обратими след 8 седмици от прекратяване на приложението, с изключение на пролиферацията на вътречернодробните жлъчни канали, наблюдавана при 1 животно в групата на 1 mg/kg/ден. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) е 0,1 mg/kg/ден (0,5-кратна експозиция спрямо клиничната доза от 4 mg).

Генотоксичност/карциногенност

Помалидомид не е мутагенен при тестове за мутации при бактерии и бозайници и не индуцира хромозомни аберации в човешките лимфоцити от периферна кръв или образуване на микронуклеуси в полихроматичните еритроцити в костния мозък при плъхове, на които са прилагани дози до 2000 mg/kg/ден.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

В едно проучване по отношение на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове помалидомид се прилага на мъжки и женски животни в дози 25, 250 и 1000 mg/kg/ден. Маточният преглед на гестационен ден 13 показва намаление на средния брой жизнеспособни ембриони и увеличение на постимплантационните загуби при всички дозови нива. Следователно NOAEL за тези наблюдавани ефекти е <25 mg/kg/ден (AUC_{24h} е 39960 ng•h/ml (нанограм•час/милилитър) при тази най-ниска изпитвана доза, а експозицията е 99 пъти клиничната доза от 4 mg). Когато третирани мъжки животни в това проучване са чифтосани с нетретирани женски, всички утеринни параметри са сравними с контролите. Въз основа на тези резултати наблюдаваните ефекти се приписват на третирането на женските животни.

Ембриофетално развитие

Установено е, че помалидомид е тератогенен и при плъхове, и при зайци, когато се прилага в периода на основната органогенеза. При проучването за токсичност за ембриофеталното развитие при плъхове, малформации като липса на пикочен мехур, липса на щитовидна жлеза и срастване и дислокация на лумбални и торакални прешленни тела (централни и/или неврални дъги) се наблюдават при всички дозови нива (25, 250 и 1000 mg/kg/ден).

При това проучване не се наблюдава токсичност при майката. Следователно NOAEL на майката е 1000 mg/kg/ден, а NOAEL за токсичността за развитието е <25 mg/kg/ден (AUC_{24h} е 34340 ng•h/ml на гестационен ден 17 при тази най-ниска изпитвана доза, а експозицията е 85 пъти клиничната доза от 4 mg). При зайци помалидомид в дози в диапазон от 10 до 250 mg/kg, води до малформации при ембриофеталното развитие. Увеличена честота на сърдечни аномалии се наблюдава при всички дози със значително увеличение при 250 mg/kg/ден. При 100 и 250 mg/kg/ден има леки увеличения на постимплантационните загуби и леки намаления на телесното тегло на фетусите. При 250 mg/kg/ден малформациите на фетуса включват аномалии на крайниците (сгънати и/или ротирани предни и/или задни крайници, несвързан или липсващ пръст) и свързани с това скелетни малформации (липса на осификация на метакарпалната кост, разминаване на фалангата и метакарпалната кост, липсващ пръст, липса на осификация на фалангата и къса, неосифицирана или огъната тибия); умерена дилатация на латералното мозъчно стомахче; аномалия в положението на дясната субклавиална артерия; липсващ среден лоб на белия дроб; нископоставен бъбрек; променена морфология на черния дроб; непълно или изобщо невкостен таз; увеличен среден брой допълнителни ребра в торакса и намален среден брой вкостени глезенни кости. Слабо намаление на наддаването на телесно тегло на майката, значимо редуциране на триглицеридите и значимо намаление на абсолютното и относителното тегло на слезката се наблюдават при 100 и 250 mg/kg/ден. NOAEL на майката е 10 mg/kg/ден, а NOAEL за развитието е <10 mg/kg/ден (AUC_{24h} е 418 ng•h/ml на гестационен ден 19 при тази най-ниска изпитвана доза, което е подобно на полученото от клинична доза 4 mg).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано нишесте

Малтодекстрин

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев стеарилфумарат

Обвивка на капсулата

Помалидомид Гриндекс 1 mg капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Брилянтно черно PN (E151)

Патентно синьо V (E131)

Азорубин – Кармоазин (E122)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Помалидомид Гриндекс 2 mg капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Сънсет жълто FCF (E110)

Брилянтно черно PN (E151)

Патентно синьо V (E131)

Азорубин – Кармоазин (E122)

Помалидомид Гриндекс 3 mg капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно черно PN (E151)

Патентно синьо V (E131)

Азорубин – Кармоазин (E122)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Еритрозин (E127)

Помалидомид Гриндекс 4 mg капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Брилянтно черно PN (E151)

Патентно синьо V (E131)

Азорубин – Кармоазин (E122)

Еритрозин (E127)

Печатарско мастило

Шеллак (E904)

Титанов диоксид (E171)

Натриев хидроксид

Пропиленгликол (E1520)

Амониев хидроксид (E527)

Повидон (E1201)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/PVC/алуминиеви опаковки за блистери в картонени кутии, съдържащи 14 или 21 капсули.

Не всички размери на опаковките могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят или чупят. Ако прах от помалидомид влезе в контакт с кожата, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако помалидомид влезе в контакт с лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулите. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати експозиция на кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка с "цип" и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият обилно със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулите (вж. точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се върне на фармацевта след приключване на лечението.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Латвия
Тел.: +371 67083205
Ел. поща: grindeks@grindeks.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Помалидомид Гриндекс 1 mg твърди капсули: 67156
Помалидомид Гриндекс 2 mg твърди капсули: 67157
Помалидомид Гриндекс 3 mg твърди капсули: 67158
Помалидомид Гриндекс 4 mg твърди капсули: 67159



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22.11.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

